

STANFORD MEDICAL LIBRARY
OCT 1937
LIBRARY

EKSPERIMENTELLE STUDIER OVER OCCLUSIONSICTERUS

MED SÆRLIGT HENBLIK PAA
GALDENS BETYDNING FOR RESORPTIONEN FRA TARMKANALEN
AF VITAMIN D, VITAMIN A OG CAROTIN

(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

AF

ORLA VADSTEN



NYT NORDISK FORLAG · ARNOLD BUSCK
KJØBENHAVN MCMXXXVI

*Forsvaret finder Sted Torsdag den 18. Juni 1936 Kl. 2
i Universitetsannekset, Studiestræde 6, o. G.*

Bekendtgørelse.

I Henhold til kgl. Anordning af 13. Oktober 1927 er der fastsat følgende Bestemmelser til Ordens Opretholdelse ved det offentlige Forsvar af Doktorafhandlinger:

1. Forsvarshandlingen ledes af Fakultetets Dekanus eller af en anden dertil af Fakultetet udnævnt Professor. Ordstyreren giver Ordet og paaser, at Handlingen foregaar paa en værdig Maade; han kan paalægge en Opponent at høre op og i fornødent Fald afbryde Handlingen. Ordstyreren deltager ikke selv i Forhandlingen. Foruden de officielle Opponenten er de Medlemmer af Fakultetet, under hvis Fagomraade Afhandlingens Emne hører, og som ikke har lovligt Forfald, forpligtede til at overvære Forsvarshandlingen.
2. Som Opponenten ex auditorio har i Almindelighed kun akademiske Borgere samt polytekniske Kandidater Ret til at optræde. Dog kan Fakultetet ogsaa tillade andre, som fremsætter Ønske derom, at opponere. Opponenten ex auditorio maa melde sig hos Ordstyreren inden Begyndelsen af Handlingen; dog kan Ordstyreren ogsaa lade senere anmeldte Opponenten faa Ordet, men uden at betage dem, der tidligere har meldt sig, Forretten.
3. Der tilstaas i Almindelighed hver af de officielle Opponenten $1\frac{1}{2}$ Time og hver Opponent ex auditorio $\frac{3}{4}$ Time, derunder indbefattet den Tid, Doktoranden behøver til at give Svar; dog kan Ordstyreren, for saa vidt som Antallet af de anmeldte Opponenten tillader det, tilstaa en længere Tid. Handlingen maa ikke vare over 6 Timer.
4. Foranførte Bestemmelser skal indtil videre trykte medfølge enhver Disputats.

Dette bekendtgøres herved til Efterretning for alle Vedkommende.

Konsistorium, den 21. November 1927.

EKSPERIMENTELLE STUDIER
OVER OCCLUSIONSICTERUS

EKSPERIMENTELLE STUDIER OVER OCCLUSIONSICTERUS

MED SÆRLIGT HENBLIK PÅ
GALDENS BETYDNING FOR RESORPTIONEN FRA TARMKANALEN
AF VITAMIN D, VITAMIN A OG CAROTIN

(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

AF

ORLA VADSTEN



NYT NORDISK FORLAG · ARNOLD BUSCK
KJØBENHAVN MCMXXXVI

*Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige
Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den
medicinske Doktorgrad.*

København, den 18. April 1936.

P. FLEMMING MØLLER
h. a. dec.

FORORD

Dette Arbejde er udført paa Universitetets Institut for Hygiejne.

Jeg bringer herved Institutets Chef, Prof., Dr. med. L. S. Fridericia, min Tak for den Velvilje, hvormed mine Planer blev modtaget, saavel som for den støttende og opmuntrende Interesse, Professoren har omfattet mit Arbejde med under dets Udførelse, der yderligere er blevet begunstiget af de udmærkede Arbejdsvilkaar, som blev mig tilstaaet ved Institutet.

Det samlede Personale ved Hygiejnisk Institut og Statens Vitamin Laboratorium bringer jeg min bedste Tak for det gode, daglige Samarbejde; ikke mindst gælder min Tak Dr. Ax. Guldager for Raad og Vink ved Udførelsen af Vitamin D-Intoxicationerne og Dr. phil. Ernst Frank, der saa beredvilligt har stillet sin Viden og Indsigt i kemiske Spørgsmaal til min Disposition.

En særlig Tak retter jeg til Overlæge, Dr. med. Skuli V. Gudjonsson og Institutets Assistent, Dr. Helge Lund, for mange lærerige og værdifulde Samtaler om Problemerne.

Medicinalfabrikken »Ferrosan« takkes for velvilligt at have tilstillet mig en Del Vitaminpræparater til Forsøgene.

For betydningsfuld økonomisk Støtte til Arbejdets Udførelse takker jeg »P. Carl Petersens Fond«.

København, April 1936.

Orla Vadsten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INDHOLDSFORTEGNELSE

Forord	5
Indledning	11

I.

OM GALDENS EXTRAHEPATISKE FUNKTIONER	17
1. <i>Galdens Betydning for Fedtstoffordøjelsen</i>	17
Om Relationen mellem Galde og Pancreassaft i Tarmen....	23
Nogle Fedtresorptionsteorier	25
Galdens Betydning for Emulsionsdannelse	27
Galdens Betydning for Lipasevirkningen	29
Galdens Betydning for Sæbers og Fedtsyrers Oploselighed..	35
Wielsands Choleinsyreprincip	39
2. <i>Galdens Betydning for nogle enzymatiske Processer</i>	41
Pepsin.	41
Trypsin	41
Diastase.	42
3. <i>Galden og Tarmens Bakteriefloa</i>	43
4. <i>Galden og Tarmindeholdets Surhedsgrad</i>	44
5. <i>Galde og Tarmperistaltik</i>	45

II.

OM GALDENS BETYDNING FOR RESORPTIONEN FRA TARM-	
KANALEN AF VITAMIN D, VITAMIN A OG CAROTIN	49
Tidligere Undersøgelser	49
Egne Undersøgelser	59

1. <i>Almindelig Teknik</i>	61
a. Dyremateriale og Staldforhold.....	61
b. Fødeblandinger	62
c. Vitaminpræparater.	63
d. Operationsteknik.	64
e. Histologisk Teknik	66
f. Fedtanalyser	67
g. Bestemmelse af Vitamin A i Væv.....	69
h. Vaginalsekretundersøgelser.	70
i. Røntgenundersøgelser	71
k. Sektionsteknik	71
2. <i>Occlusionsicterus hos Rotter paa Fødeblanding 4</i>	75
3. <i>Resorption af Vitamin D ved Occlusionsicterus</i>	95
a. Hypervitaminosis D ved Occlusionsicterus	95
b. Oral Administrering af Vitamin D til Rachitisrotter med Occlusionsicterus	125
c. Parenteral Administrering af Vitamin D til Rachitisrotter med Occlusionsicterus	145
d. Oral Administrering af Vitamin D og Desoxycholsyre til Rachitisrotter med Occlusionsicterus	154
e. Operationens Indflydelse paa Resorptionen af Vitamin D..	161
4. <i>Resorption af Vitamin A og Carotin ved Occlusionsicterus</i> ..	175
a. Avitaminosis A paa McCollum Kost ved Occlusionsicterus..	175
b. Avitaminosis A paa Vitamin A-fri Kost ved Occlusions- icterus.	185
Oral Administrering af Vitamin A og Carotin.....	185
Parenteral Administrering af Vitamin A og Carotin	206
c. Kolpokeratose paa Fødeblanding 4 ved Occlusionsicterus..	208
Oral Administrering af Vitamin A og Carotin.....	213
Parenteral Administrering af Vitamin A og Carotin.....	218
d. Kolpokeratose paa Vitamin A-fri Kost ved Occlusionsicterus	221
Oral Administrering af Vitamin A og Carotin	221
Parenteral Administrering af Vitamin A og Carotin.....	227

e. Oral Administrering af Vitamin A, Carotin og Galdesyre ved Occlusionsicterus	230
f. Operationens Indflydelse paa Resorptionen af Vitamin A og Carotin	236
5. Om cholemisk, hæmorrhagisk Diathese	241
6. Konklusion.	263
7. Resumé	264
Summary.	269
8. Litteratur	273

INDLEDNING

FORMAALET med det foreliggende eksperimentelle Arbejde *har været at undersøge Resorptionen af Vitamin D, Vitamin A og Carotin fra Tarmkanalen ved Occlusionsicterus og søge at bedømme Galdens Andel i denne Proces.*

Hvilken Betydning kan man tillægge dette Problem?

Forskellige tidligere spredte, kliniske og eksperimentelle Iagttagelser har antydnet, at der ved Galdemangel i Tarmen kunde være nedsat Resorption af Vitamin A og D, ligesom der findes nedsat Resorption af disse Stoffers Opløsningsmiddel, Fedtet, ved denne Tilstand.

Fænomener, som ledsager det hindrede Galdeafløb til Tarmen med eller uden Icterus, f. Eks. Osteoporose, men særlig de saakaldte cholæmiske Blødninger, er blevet sat i Relation til denne eventuelt tilstedeværende, relative, endogene Avitaminose.

Spørgsmaalet maa saaledes siges, foruden den biologiske Interesse det kan have, at være af Betydning, navnlig i kirurgisk-terapeutisk Henseende.

Eksperimentelt er Problemet kun utilfredsstillende løst, formentlig fordi man hovedsagelig har anvendt en Teknik og benyttet Dyr, som ikke ret vel lader sig bruge ved rationelle Vitaminstudier.

I denne Afhandling er benyttet Rotter til Forsøgene som de bedste Dyr til systematiske Vitaminundersøgelser, naar man undtager Vitamin C.*

Jeg har foretaget Laparotomi paa disse Dyr med paafølgende dobbelt Ligering af ductus choledochus og Gennemklipping mellem Ligaturerne og derved paaført dem en komplet Occlusionsicterus.

Man har efter Litteraturen at domme tidligere anset det for mest rationelt at studere Resorptionsforholdene ved Galdemangel i Tarmen paa Galdefisteldyr. Rotterne har imidlertid ingen Galdeblære, og det er derfor en vanskelig Sag at anlægge en Galdefistel, saa meget mere som Mortaliteten ved dette Indgreb er stor og Galdefistlen tilmed har Tilbojelighed til at lukke sig. Omstændigheder som gør, at man mister mange Dyr og maa have et næsten ubegrænset Materiale til sin Raadighed.

Det essentielle i Sagen er imidlertid næppe Forholdet Icterus — ikke Icterus, men derimod kun Spørgsmaalet om Galdens frie eller hindrede Aflob til Tarmen. Ved den Metode, jeg har anvendt, bringer man tilmed de eksperimentelle Forhold nærmere til den menneskelige Klinik, hvor Galdefistelpatienternes Antal kun udgør en forsvindende Brokdel i Forhold til de talrige Patienter med obturerende Choledochussten eller andre Aarsager til Obturation eller Strictur at de dybe Galdeveje.

Jeg er dog fuldt ud klar over Vanskelighederne ved at slutte fra Dyr til Menneske.

Da tidligere Forfattere har ment, at den eventuelt nedsatte Vitaminresorption ved Galdemangel i Tarmen var afhængig af den nedsatte Fedtresorption, har jeg først givet en Fremstilling af Galdens Funktion i Tarmkanalen, baseret paa Litteraturstudier og med særlig Hensyntagen til Galdens Betydning for Fedtstoffordøjelsen.

Jeg har dog ikke ment at burde undlade at omtale Galdens øvrige Funktioner i Tarmkanalen i Relation hertil; det er gjort saa kort som muligt, da det ikke i snævrere Forstand har Betydning for det foreliggende Emne.

I Afhandlingens sidste Afsnit har jeg søgt at bedømme Vitaminresorptionens Betydning for Fremkomsten af de cholæmiske Blødninger — det, der var det oprindelige Udgangspunkt for disse Undersøgelser.

Af den efterhaanden overordentlig store og righoldige Vitaminlitteratur, der foreligger, har jeg kun omtalt, hvad der har intim Tilknytning til Emnet; iøvrigt maa jeg henvise til følgende større Oversigtsarbejder:

Shermann, H. C. & S. L. Smith: The Vitamins. — Americ. chemical society monograph series. New York 1922.

Browning, Ethel: The Vitamins. Monografi. London & Baltimore 1931.

Medical Research Council: Vitamins, a survey of present knowledge. London 1932.

Bomskov, Chr.: Methodik der Vitaminforschung. Leipzig 1935.

OM GALDENS EXTRAHEPATISKE FUNKTIONER

1. OM GALDENS EXTRAHEPATISKE FUNKTIONER

1. *Galdens Betydning for Fedtstoffordøjelsen.*

Det centrale Problem i Galdens Fysiologi er Spørgsmaalet om den Rolle, Galden spiller for den normale Fedtfordøjelse.

Galdens extrahepatiske Funktion, d. v. s. Funktion i Tarmkanalen, er intimt knyttet til Fedtfordøjelsesprocesserne.

Paa et Tidspunkt i Fysiologien, hvor man var begyndt at interessere sig for Spørgsmaalet: er Galden et Sekret, som er af Betydning i Organismens Husholdning og af Vigtighed for Livets Opretholdelse, eller er den blot et Excret, som i det højeste har til Formaal at fjerne eventuelle Slagger fra Organismens Stofskifte, begyndte man at faa Øjnene op for den intime Forbindelse mellem Galdens Tilstedeværelse i Tarmkanalen og de normale Fedtfordøjelsesprocesser.

Allerede Haller mente, at Galden spillede en Rolle for Fedtstoffernes Opløselighed og Resorption ud fra den besynderlige Iagttagelse, at Fedtpletter paa Tøj kunde fjernes ved at fugtes med Galde.

Brodie (1823) og Mayo (1826) kunde efter Choledochusligering hos Katte og Hunde ikke paavise Fedtresorption i Chyluskarrene. — Iagttagelse af Chyluskarrenes mere eller mindre udtalte hvide Farve var den Metode, man benyttede til at afgøre, om der havde fundet Fedtresorption Sted eller ej.

Dette staar i Modstrid med Magendie's tidligere Undersøgelser med lignende Teknik, idet han kunde paavise fedtholdig Lymfe i Chyluskarrene efter Choledochusligering.

Galden skulde altsaa ikke være uundværlig for Fedtresorptionen.

En Bekræftelse af dette fremsattes af Tiedemann & Gmelin (1827) og af Blondlot (1846 og 1854), som endog kom til det Resultat, at Galden var et ganske unyttigt Excret.

Tiedemann & Gmelin o. a. fandt dog tillige, at Chylus ved Galdemangel i Tarmen var mindre hvid, mere opalescerende end

normalt, saaledes at de maatte antage, at Galden dog spillede en vis Rolle for Fedtresorptionen.

Den første, som virkelig søgte ad experimentel Vej at løse Spørgsmaalet, om Galden er et Excret eller et Sekret, var Schwann. 1844 anlagde han som den første en extern Galdefistel paa en Hund. Forsøgene omfatter 17 Hunde (og 1 Kanin). Efter i en Del Tilfælde at have ment at se, at Dyrenes Død i Marasme kun kunde skyldes den manglende Galdetilstrømning til Tarmen, konkluderede han, at Galden havde en for Livets Bestaaen nødvendig Funktion, efter at den var secerneret i Leveren og udtømt i Tarmen.

Det centrale Arbejde i den ældre Litteratur om disse Spørgsmaal er imidlertid Bidder og Schmidt's. (1852). Efter forgæves Forsøg paa at anlægge Galdefistler a. m. Schwann paa Katte (Dyrene døde 2.—3. Dag af Peritonitis) brugte de Hunde til deres Forsøg. Efter Choledochusligering og -resection og Anlæggelse af extern Galdeblærefistel levede Dyrene tilstrækkelig længe til Forsøgenes Udførelse, og Forff. iagttog følgende Symptomer: stærk Afmagring, Haaraffald, træg Afføring, lerfarvede, stinkende fæces, rigelig Luftudvikling i Tarmkanalen som Tegn til øgede Forraadelsesprocesser. Galden skulde altsaa have en vis antiputrid Virkning. Et Par Gange saa de Spor af frisk Blod paa fæces og hos eet Dyr Eccymoser i Ventriklen som Tegn paa hæmorrhagisk Diathese.

Døden indtraadte under almindelig Marasme, selvom man sørgede for, at Dyrene indtog tilstrækkelig Føde til at kompensere Kalorietabet gennem Galdefistlen.

Forff. mente dog ikke at kunne besvare Spørgsmaalene Sekret—Excret med et klart Ja eller Nej efter disse Forsøg.

De foretog herefter virkelige Stofskiftforsøg med deres opererede Dyr, idet de tidligere Undersøgere jo heller ikke havde kunnet afgøre med Sikkerhed, om Galden optraadte som Fordøjelsesvædske i Tarmkanalen eller ej.

Der fandtes herved: at Æggehvidestofferne resorberes fuldstændigt trods Galdemanglen, hvorimod en relativ stor Del af det indgivne Fedt atter udskilles med fæces. Noget Fedt kunde Dyrene dog resorbere, men langt mindre end under normale Forhold.

Dette er i Overensstemmelse med det Resultat, man kommer til ved at sammenholde de forskellige tidligere Forfatteres iagttagelser.

Ved Sammenligninger af Fedtindholdet i Lymfen i ductus tho-

racicus hos normale Dyr og Galdefisteldyr fandtes betydelig større Mængde Fedt hos Normaldyrene end hos de opererede. Forff. forklarer Mekanismen ved denne Galdens utvivlsomt gunstige Indvirkning paa Fedtresorptionen paa den Maade, at Galden forbinder sig med Fedtsyrene til vandopløselige Sæber, der lettere kan resorberes. Galden skulde imidlertid ikke paavirke Neutralfedtet, som først maa spaltes af Pancreassaften.

Galden kan dog med Neutralfedt danne Emulsion.

Bidder & Schmidt sammenfatter deres Resultater i følgende: »Es steht also fest, dass die Galle bei ihrem Durchgange durch den Darmkanal die Verdauung und Aufnahme der mit der Nahrung in denselben gelangten Fettstoffe wesentlich unterstützt, so dass bei mangelnde Einwirkung der Galle der bei weitem grösste Theil des genossenen Fettes unbenützt bleibt und mit dem Darmkoth nach aussen geführt wird.«

Kölliker & Müller (1854—55) o. a. iagttog lignende Symptomer ved ganske tilsvarende Forsøg.

I bredt anlagte, smukke Forsøgsrækker med en Galdefistelhund, paa hvilken der gøres Stofskifteforsøg, finder C. Voit ca. 30 Aar senere (1882), at Resorptionen af Proteinstoffer og Lim ikke paavirkes af Galdemanglen, svarende til Bidder & Schmidt's Iagttagelse over Proteinfordøjelsen ved Galdemangel i Tarmen ved Undersøgelse for ufordøjet Kød i Dyrenes fæces.

Ganske det samme gælder efter Voit Kulhydraterne. Deres Resorption paavirkes ikke.

Bidder & Schmidt mente ogsaa at have paavist dette, idet de ikke fandt Stivelse i fæces hos Galdefisteldyrene efter Indgift af Brød.

Ved Forsøg med Smørfedt fandt Voit, at Fedtresorptionen var nedsat, saaledes at Dyrene før Operationen udskilte ca. 1 % af det indgivne Fedt, efter Operationen op til 60 %.

Jo større Fedtindgiften var, desto større var ogsaa den med fæces paany udskilte Fedtmængde. (Sammenlign hermed Dastres senere Angivelser).

I Forklaringen af den nærmere Mekanisme for Fedtresorptionen slutter Voit sig til Wistinghausen (1851). Denne sidste Forfatter undersøgte, paa hvilken Maade Galden bevirker Resorption af Neutralfedt fra Tarmen over i Chyluskarrene uden at ændre Fedtets kemiske Konstitution. Han mener, det sker ved Endosmose,

som han forklarer som en Slags Kapillærrørs Virkning. Han undersøger, hvor højt Olie stiger op, i en Række lige vide Kapillærrør, hvoraf nogle er vædet med Galde, andre med Vand. Olien stiger højest op i de med Galde vædede Rør. — Wistinghausen er alt-saa Talsmand for en rent fysikalsk Teori for Fedtresorptionen.

Voit mener desuden, at Fedtet under normale Forhold hoved-sagelig resorberes som Neutralfedt, fordi han finder, at Fedtet hos en Galdefistelhund i det væsentlige udskilles som Neutralfedt (noget, man dog ikke kan se af Forsøgsbeskrivelsen).

Bidder & Schmidt's Angivelse af, at Galden har en vis anti-putrid Virkning, imødegaaes af Röhmnn (1882) efter indgaaende Bestemmelser af Urinens Indhold af Æthersvovlsyrer og Oxsyrer paa Galdefistelhundene, idet han benytter dette som Maal for Tarm-forraadnelsen.

Han slutter sig for de øvrige Stofskifteforholds Vedkommende ganske til de tidligere Forfattere.

Ved Fedtsyrebestemmelser i Føde og fæces finder han f. Eks.

Før Operation	18,2 % — 13,5 %	} uresorberet Fedtsyre
Efter Operation . . .	55,1 % — 58,4 % — 48,5 %	

ved forskellige Prøver paa samme Forsøgsdyr. Det er Tal af ganske samme Størrelse som Bidder & Schmidts.

I Modsætning til Voit finder Röhmnn ikke øget Udskillelse af Neutralfedt i fæces hos sine opererede Dyr, derimod viser Fedt-syreudskillelsen sig at være i hvert Fald 2—3 Gange større end hos normale Dyr. Exempelvis kan anføres:

Frie Fedtsyrer pr. 100 g lufttørret fæces

	For Operation	Efter Operation	
Forskellige Prøver med samme Hund	}	10,348	} stort Smørtillæg.
		10,468	
		3,964	
		3,776	
		20,388	
		20,782	

Cholesterinindholdet i 100 g lufttørret fæces var uforandret før og efter Operationen.

Forklaringen paa Galdens Funktion finder Röhmnn ikke i Wistinghausens Teori, skønt den som nævnt var accepteret af andre (Voit, Gad); han formoder derimod, at Galden sandsynlig-

vis spiller en Rolle for den levende Celles, in casu Tarmepithelcelles, Virksomhed under Resorptionsprocessen.

I 1887 fører Friedrich Müller Fysiologerne Bidder & Schmidt's, Voit's og Röhm ann's experimentelle Erfaringer videre i den menneskelige Klinik. Gennem Stofskifteforsøg dels hos sunde Mennesker, dels hos Patienter med Icterus af forskellig Aarsag: Cholelithiasis, Cirrhosis hepatis, Echinococcus hepatis, Carcinoma hepatis (metastaser), Icterus catarrhal, o. a. I samtlige Tilfælde med Galdemangel i Tarmen fandtes en betydelig Nedsættelse af Fedtresorptionen. Ved total Galdemangel fandtes altid mere end Halvdelen — i eet af Tilfældene endog $\frac{3}{4}$ af det indgivne Fedt udskilt med fæces. Ved partiel Galdemangel fandtes lavere Tal end disse, men større end de normale Værdier.

Det viste sig forøvrigt at være uden Betydning for Fedtresorptionen, hvilken Grundlidelse, der foraarsagede Aflukningen af duct. Choledochus.

Det udskilte Fedt fandtes hovedsagelig i spaltet Tilstand i fæces i Overensstemmelse med Röhm ann's Angivelser, som senere ogsaa bekræftedes af Munk og Albu (1900).

Ved Müller's Undersøgelse af Voit's ca. 25 Aar gamle Fæcesprøver, som var opbevaret, fandtes nu, at ogsaa Fedtet heri i det væsentlige var spaltet i Fedtsyrer og Sæber.

Naar Munk i sit Arbejde (1890) bekræfter, at Fedtet hovedsagelig udskilles i spaltet Tilstand, er det ikke, fordi han anser Fedtspaltningsprocesserne for at være øget ved Galdemangel.

Han argumenterer herimod med Nencki's Resultater af Undersøgelser af Pancreassaftens Evne til at spalte Fedt uden Galdens Tilstedeværelse.

Nencki fandt Fedtspaltningsevnen nedsat under disse Forhold.

Den øgede Forraadningsproces, som Bidder & Schmidt mente at have fundet hos deres Dyr og som kunde tænkes at øge Fedtspaltningen, kunde Röhm ann og Müller ikke paavise.

Munk mener derfor snarere, at den øgede Udskillelse af fede Syrer i fæces skyldes det Forhold, at Spaltningsprocesserne er langsommere end normalt; de tilendebringes derfor først i Colon, hvorfra Fedtsyreresorptionen er daarligere end højere oppe i Tarmen.

Ved de hidtidige experimentelle Undersøgelser paa Galdefistel-dyr har det drejet sig om Anlæggelse af en extern Galdeblærefistel efter Ligering og Resektion af choledochus.

Dastre er den første, som i 1890 udfører en Operation med Anlæggelse af en intern Galdefistel paa Hunde, en fistula cholecysto-intestinalis efter Ligering og Resektion af choledochus.

Ved at-anlægge sin Fistel i kortere eller længere Afstand fra Pancreasgangens Indmunding i Tarmen (60 cm, 1 m, 1,50 m) bestemmer han selv den Tid, Fedtstoffet alene er under Behandling af Pancreassaften og er saaledes i Stand til at studere Fedtstoffordøjelsen ved Galdemangel. Dette er i Virkeligheden det omvendte af C. L. Bernard's Forsøg med Kaniner (1849) og supplerer paa fortrinlig Maade C. L. Bernard's Iagttagelser.

Hos Kaniner munder Pancreas' Udførselsgang isoleret ca. 30 cm under Choledochus.

I dette Tarmstykke var C. L. Bernard altsaa i Stand til at undersøge Fedtfordøjelsen ved Mangel paa Pancreassaft i Tarmen, eller rettere Galdens isolerede Indflydelse paa Fedtfordøjelsen.

C. L. Bernard fandt ingen Fedtresorption i dette Tarmstykkets Chyluskar, altsaa: Pancreassaften var nødvendig for den normale Fedtfordøjelse.

Dastre fandt ved sine Forsøg, at Galden nødvendigvis maatte være til Stede for Dannelse af mæket chylus. Pancreassaften var ikke alene tilstrækkelig hertil.

Efter disse Forff. maa altsaa et Sammenspil mellem Galde og Pancreassaft nødvendigvis foregaa, for at den normale Fedtfordøjelse kan finde Sted.

I et senere Afsnit skal denne Vekselvirkning nærmere belyses.

Endnu en lang Række Forfattere har beskæftiget sig med Galdens Betydning for den normale Fedtresorption og bekræftet de allerede vundne Resultater.

Det gælder Dastre (1891), som tillige paaviser, at den med fæces udskilte Fedtmængde er afhængig af Mængden af indgivet Fedt; naar man mindsker Fedtindgiften, mindskes ogsaa Fedtudskillelsen og nærmer sig med faldende Fedtindgift til en Værdi, hvor der ikke længere er noget Tab af Fedt gennem fæces.

Det gælder tillige Teichmann (1891), Levin (1896), Hedon & Ville (1897) o. a. Disse sidste Forff. undersøger som adskillige

tidligere Forskere tillige Arten af det udskilte Fedt og finder i Overensstemmelse med Röhmnn, Munk o. a., at Fæcesfedtet hovedsageligt findes i spaltet Tilstandsform (som frie, fede Syrer) i Mod-sætning til Dastre's og Voit's Angivelser.

I den nyeste Tid har Hejda (1930) fundet nedsat alimentær lipæmi hos Patienter med Cancer pancreatis og mekanisk Icterus.

Om Relationen mellem Galde og Pancreassaft i Tarmen.

Ved Gennemgang af de i forrige Afsnit refererede Arbejder, der fastslaar, at Galden er uundværlig for den normale Fedtfordøjelse, idet en væsentlig Del af det med Føden indgivne Fedt forbliver uresorberet og udskilles paany med fæces ved Galdemangel i Tarmen, er der et Par Spørgsmaal, som stadig dukker op.

Det er Pancreassaftens Betydning for Fedtfordøjelsen og Relationen mellem Galdens og Pancreassaftens Virksomhed paa dette vigtige Punkt.

Den første, der rejste Spørgsmaal om Pancreassaftens Betydning for Fedtfordøjelsen, var Eberle (1834). Cl. Bernard fandt (1849) ved sine tidligere refererede Kaninforsøg, at Pancreassaften var nødvendig for normal Fedtresorption; men disse Forsøgsresultater blev kritiseret og imødegaaet fra forskellige Sider.

Lenz (Elev af Bidder & Schmidt) viste 1850, at hvis man dræbte Kaninerne paa et tidligere Tidspunkt, end Cl. Bernard havde gjort, fandt man ogsaa mælket Chylus i det paagældende Tarmstykkets Chyluskar.

Bidder & Schmidt, Herbst, Frericks, Berard & Collin er ligeledes af den Mening, at Pancreassaften ikke er af afgørende Betydning for Fedtresorptionen.

Dastre (1890) indvender mod Cl. Bernard's Forsøg, at 30 cm af Tarmen er for kort et Stykke til, at Føden i den Tid, den opholder sig her, kan blive tilstrækkelig behandlet af Galden, samt at Chyluskarrene ikke er tilstrækkelig tydelige hos Kaninen til Iagttagelse af mælket Chylus, i hvert Fald er de ikke saa tydelige som f. Eks. hos Hunden. Konklusionen af Dastre's egne Forsøg er forøvrigt, som tidligere nævnt, at saavel Galde som Pancreassaft spiller en Rolle for den normale Fedtresorption.

Müller mener, at en Del af de offentliggjorte Tilfælde hos Mennesker, hvor Pancreaslidelser har været Aarsag til øget Fedtudskillelse, har været kompliceret med Lidelser, som kompromitterede Galdeafløbet til Tarmen, og han anser dette for at være den egentlige Aarsag til den nedsatte Fedtresorption. Paa Patienter uden Pancreassaft i Tarmen paa Grund af patologiske Processer i Organet finder han selv, at Fedtresorptionen meget vel kan finde Sted v. Mering & Minkowski finder, at Fedtresorptionen nedsættes betydeligt efter Pancreasexstirpation (1890). Fæces angives ofte at være rent Fedt.

Abelmann fandt, at efter Totalexstirpation af Pancreas udskilles alt ikke emulgeret Fedt paany med Fæces. En Spaltning af Fedtet finder Sted ogsaa uden Pancreassaftens Medvirkning. Naturligt emulgeret Fedt (Mælk) resorberes i nogen Grad (30 %—53 %), medens kunstigt emulgeret Fedt (Sæbeemulsion og Fedt-Gummiemulsioner) ikke resorberes.

Efter partiel Pancreasexstirpation er Fedtresorptionen i det Hele bedre, men stadig resorberes Mælk bedst (indtil 80 % af Mælkens Fedt).

Hans Hovedkonklusion er, at Pancreassaften er af afgørende Betydning for Resorption af alt Fedt med Undtagelse af Mælk.

Teichmann's Resultater svarer ikke hertil. Han fandt, at Udelukkelse af Pancreassaften ikke havde nogen mærkbar Nedsættelse af Fedtresorptionen til Følge (Ligering af duct. pancr.). Som tidligere nævnt opnaaede han betydelig Nedsættelse af Fedtresorptionen ved Udelukkelse af Galden (Choledochusligering).

Hvis han endelig udelukkede baade Galde og Pancreassaft fra Tarmen, opnaaede han at faa bragt Fedtresorptionen ned til et Minimum, uden at den dog nogensinde ophævedes.

Levin finder lignende Forhold dels i isoleret Tarmslynge, dels ved Pancreasexstirpation og paa Galdefistelhunde.

En Spaltning af Fedtet kan foregaa ogsaa efter Pancreasexstirpation (Abelmann (1890) og V. Harley) og i isoleret Tarmslynge (Frouin).

Hedon & Ville fandt som Teichmann, at selv efter Udelukkelse af saavel Galde som Pancreassaft fra Tarmen resorberedes endnu en ringe Mængde Fedt (10 %—20 %), og de bekræfter samtidig Harley's Angivelser angaaende Fedtspaltning uden Pancreassaftens

Medvirkning, idet de dog tillige udelukker Galden ved at anlægge en Galdefistel samtidig med, at de udfører subtotal Pancreasexstirpation.

Naar saavel Galde som Pancreassaften udelukkes fra Tarmen, nedsættes altsaa Fedtresorptionen til et Minimum.

Hedon & Ville angiver, at Kapillærernes Ernæring herved lider, og at der derved kan fremkomme Blødninger.

Hedon finder nogen Fedtresorption paa Hunde ved total Mangel paa Pancreassaft (total Pancreasexstirpation + subcutan Implantation af Pancreasvæv for at mindske Glykosurien) nogen (men nedsat) Fedtresorption ved Galdemangel og ringe Fedtresorption ved samtidig Mangel paa Galde og Pancreassaft.

Cunningham's Resultater efter Choledochusligering (og Resection) og Ligering af duct. Pancreatic., Choledochusligering (og Resection) + partiel Pancreasexstirpation samt Undersøgelser i isoleret Tarmslynge slutter sig nær til Hedon & Ville's.

Sammenfattende maa man sige, at for den normale Fedtfordøjelsesproces er et Samspil mellem Galde og Pancreassaft nødvendig.

Udelukkes Galden fra Deltagelse i Fordøjelsesprocesserne, nedsættes Fedtresorptionen betydeligt; men en Spaltning af Neutralfedt kan foregaa. Udelukkes Pancreassaften fra Tarmen; kan en Del Fedt resorberes, i hvert Fald hvis det indføres i emulgeret Tilstand; en Spaltning af Fedtet kan meget vel foregaa uden Pancreassaftens Medvirkning.

Betragter man endelig Fedtfordøjelsesprocessen ved samtidig Mangel paa Galde og Pancreassaft, ser man, at kun en yderst ringe Resorption finder Sted, skønt en Fedtspaltning utvivlsomt kan paa-vises.

Nogle Fedtresorptionsteorier.

I det foregaaende har det været naturligt lejlighedsvis at berøre enkelte Fedtresorptionsteorier i Sammenhæng med Redegørelsen for andre Sider af de Arbejder, hvori de forekommer. Men hermed er Spørgsmaalet ikke udtømt.

En Gruppe af Forff. beskæftiger sig hovedsagelig med Betydningen af Cellerne i Tarmvæggen og disses Virksomhed. Ved anatomiske Undersøgelser af Tarmvæggen efter fedtrige Maaltider

finder disse Forskere fine Fedtdraaber lejret forskellige Steder i Væggen: i Epithelcellerne og bragt herind ved protoplasmatisk Pseudopodiedannelse (Wiemer) og mellem Epithelcellerne (Erdmann, Watney, Zawarykin, Schäfer o. a.), idet nogle af disse Forskere anser leucocyterne for at være Bærere af Fedtet gennem Tarmvæggen.

Man kunde paa Basis heraf formode, at Fedtet resorberedes i fint emulgeret Tilstand, og at Stoffer, som var i Stand til at øge Emulsionsdannelsen, ogsaa begunstigede Fedtresorptionen.

Der har været fremsat den Tanke, at Fedtet presses over i intercellulære, capillære Spalter ved disses Bevægelser under Tarmens muskulære Arbejde (Letzerich o. a.), men ogsaa Cellernes aktive Virksomhed i Form af amøboide Bevægelser har som nævnt været lagt til Grund for Theorien om Fedtstoffernes Resorption, saaledes af Tannhofer i et stort, særligt anatomisk Arbejde fra 1874, men ogsaa af andre. (Fortunatow, Spina.)

Den Rolle, Galden tillægges, for disse i det væsentlige mekano-cellulære Theorier, er dels den tidligere refererede, der fremsattes af Wistinghausen, og som er imødegaaet virkningsfuldt af Gröper, dels mere eller mindre uklare (Voit, Röhmnn, Tannhofer), som at Galden irriterer Epithelcellernes Protoplasma, eller at Galden ved at befugte Tarmvæggen gør denne lettere gennemtrængelig for Fedtstofferne.

En mere frugtbar Diskussion af Spørgsmaalene fremføres af en lang Række Forskere, som lægger fysiologisk-kemiske Synspunkter til Grund for Theorien om Fedtstoffernes Fordøjelse og Resorption.

Den gamle Opfattelse af Betydningen af Emulsionsdannelsen er næppe uden Værdi for disse Forhold og danner saaledes Bindeleddet mellem de to forskellige Grupper af Forskere. Hovedsynspunktet i de biokemiske Theorier er, at Fedtstofferne i Tarmen spaltes i Fedtsyrer (Sæber) og Glycerin, som resorberes og i Tarmvæggen omdannes til Neutralfedt paany.

De Spørgsmaal, vi her faar at gøre med, er følgende:

- 1) Galdens Betydning for Emulsionsdannelse.
- 2) Galdens Betydning for Lipasernes Virksomhed.
- 3) Galdens Betydning for Sæbers og Fedtsyrers Opløselighed.
- 4) Wielands Choleinsyreprincip.

Disse Forhold har alle Værdi for Opfattelsen af Fedtstoffernes Resorption og — det, der særlig har Interesse for det foreliggende — Galdens Andel i disse Processer.

En anden Side af Sagen er, at det aldeles ikke er ligegyldigt, hvor i Tarmen Resorptionen foregaar. Saaledes har Croner vist (1910), at de forskellige Tyndtarmsafsnit forholder sig kvalitativt og kvantitativt forskelligt med Hensyn til Fedtresorptionen. Sæber resorberes kun i nedre Afsnit, og Galde er uden Betydning for den mangelfulde Resorption i den øvrige Del af Tarmen. Emulgeret Neutralfedt resorberes fra alle Tarmafsnit, men bedst fra de nedre; Resorptionen paavirkes gunstigt af Galde.

Galdens Betydning for Emulsionsdannelse.

Betydningen af Emulsionsdannelse for Fedtstoffernes Fordøjelse og Resorption har været kendt længe og er ogsaa lejlighedsvis berørt i det foregaaende.

Betydningen ligger formentlig i Forøgelse af Overfladen og dermed Lipasens Angrebsmuligheder, og ikke som man tidligere mente i, at emulgeret Fedt blev resorberet som saadant.

Marcet fandt (1859), at Fedtsyrer + alkalisk Natriumfosfat ($2\text{NaOH}\cdot\text{H}_2\text{PO}_4$) ved Opvarmning gav en Emulsion under samtidig Sæbedannelse. Hvis han opvarmede Galde + Neutralfedt (Stearin, Olein, Margarin), fandt han ingen Ændring af de kemiske Forhold i Blandingen, hvorimod Opvarmning af en Blanding af Fedtsyrer og Galde gav Emulsion under Sæbedannelse. Han mener, at dette har Betydning for Fedtfordøjelsen.

Brücke viste i 1870, at Olie let kunde bringes i fuldstændig Emulsion ved Berøring med bl. a. frisk Oksegalde. Naar Olien indeholdt fede Syrer, gik Emulsionsdannelsen lettest — endog ved en enkelt Omrystning.

Steiner paaviste (1874), at en Emulsion af Olivenolie og Galde var mindre stabil end en Emulsion af Fedtstof og Gummi Arabicum, men paa den anden Side foregik Emulsionsdannelsen lettere og hurtigere ved Tilstedeværelsen af Galde end ved Tilstedeværelsen af Gummi Arabicum.

Det vil netop være af Betydning i Tarmen at opnaa en Emul-

sionsdannelse saa let som muligt, med saa ringe et mekanisk Arbejde som muligt, hvorimod Emulsionens Holdbarhed i Forhold hertil er af mindre Vigtighed. Ogsaa experimentelt lykkedes det Steiner at vise Galdens Betydning for Emulsionsdannelsen i Tarmen. Paa Hunde med ligeret duct. choledoch., duct. pancreat. og Tyndtarm injiceredes Galde + Levertran og Tran alene i duodenum, og efter forskellig Tid dræbtes Dyrene. Det viste sig herved, at uden Galdens Tilstedeværelse var Emulsionsdannelse langt daarligere, end naar Galden medvirkede. Jo bedre Emulsionsdannelsen var, desto bedre var ogsaa Chyluskarrene fyldt.

Gad iagttog, at der opstod en Emulsionsdannelse, naar man tilsatte en Sodaopløsning i Draabe Olie uden ydre mekanisk Paavirkning. Da Fænomenet kun indtraadte, naar Vædsken var alkalisk og Olien harsk, ansaa han Sæbedannelse for at være Grundlaget for Processen. Paa Oliedraabens Overflade dannes en Sæbemembran. Naar Sæben er opløselig i Mediet (Sodaopløsningen), sker der en Diffusion af Sæbe ud i Vædsken og afhængig af denne Diffusions Hastighed og Kraft kan der enten ikke dannes Pseudopodier paa Oliedraaben eller dannes saadanne, eller Draaben kan ligefrem splintres, hvorved Emulsionsdannelse bliver Resultatet. Emulsionsdannelsen er afhængig af Fedtets Surhedsgrad, Mediets Surhedsgrad og de dannede Sæbers Opløselighed. Maximum af Emulsionsdannelse naas, naar der lige netop ikke dannes en Sæbemembran om Oliedraaben. Galde virker hæmmende paa Membrandannelsen og derfor begunstigende paa Emulsionsdannelsen.

Efter Kingsbury (1917) er Mængden af Sæbe dannet i Tarmkanalen afhængig af Mængden af Natriumbicarbonat til Neutralisering.

Ved Undersøgelse af den Mængde CO_2 , som dannes i en Blanding af Oliesyre og Natriumbicarbonat med og uden Tilsætning af galdesure Salte, viste det sig, at Sæbedannelsen var ca. 10 Gange saa stor efter Tilsætningen af Saltene som uden disses Medvirkning. Sæben i Tarmen er utvivlsomt et af de mest emulsionsfrembringende Midler.

Men det er ikke det eneste virksomme Stof i saa Henseende.

Ogsaa Proteinstof er af Vigtighed, som bl. a. vist af Moore & Krumholz (1897—98) ved Rystning af Hønsæggehvide, Blodserum og Witte-Pepton med Olivenolie.

Overfladespændingen er af Vigtighed for Emulsionsdannelsen, omend den ikke er noget nøjagtigt Maal for Betydningen af de emulsionsfrembringende Faktorer.

Galdesure Salte har Evne til at nedsætte Overfladespændingen i Vand (jvnf. Hay's Svovlprøve i Urinen). Sæbe virker paa ganske analog Maade (Billard & Dieulafe 1902), og efter disse Forff. ser man Overfladespændingen i en vandig Opløsning af galdesure Salte holde sig uforandret lav, indtil en vis Fortynding; fortynder man yderligere, stiger Overfladespændingen proportionalt med Fortyndingsgraden.

De galdesure Salte virker selv i ganske ringe Koncentration. I Urinen saaledes i en Fortynding indtil 0,0015625 pCt. (Allen 1915).

Han fandt desuden, at naar Reaktionen var sur, skulde der mindre Mængde galdesure Salte til for at reducere Overfladespændingen til en vis Størrelse, end naar Urinen var alkalisk.

Dette peger paa Surhedsgraden som medvirkende Faktor ved Emulsionsdannelsen.

Moore & Krumholz har paapeget, at det ikke er den ændrede Surhedsgrad som saadan, der er af afgørende Betydning for Fældning med Syre af Emulsioner holdt i Suspension ved Hjælp af Alkali.

Fænomenet beror paa Spaltning af Sæberne som den eneste Faktor, der holder denne Emulsion suspenderet.

Sandsynligvis virker Galden som Emulsionsfrembringer i den øverste Del af Tarmen, hvor Aciditeten er størst, endnu inden der er dannet større Mængde Sæbe. Sæben virker senere som den vigtigste Faktor i saa Henseende.

Galdens Betydning for Lipasevirkningen.

Vi har set, at Galden har en meget væsentlig Indflydelse paa Fedtstoffernes Fordøjelse i Tarmkanalen. Dette er belyst gennem de refererede experimentelle Arbejder, der næsten alle har været Dyreexperimenter.

Det næste Skridt, der maatte tages for at klarlægge den finere Mekanisme i dette for Organismen saa vigtige fysiologiske Forhold,

maatte blive at undersøge, hvilken Betydning Galden har for de enzymatiske Processer, der her kan være Tale om.

I første Række bliver det altsaa en Undersøgelse af Galdens Indflydelse paa de lipolytiske Processer, specielt Pancreaslipasens Virkning, men ogsaa paa Virkningen af de øvrige i Ventrikel-Tarmkanalen værende Lipaser. Galden tilfører ikke selv Tarmkanalen Enzymer af Betydning.

Forsøgene, der er udført over dette Spørgsmaal, er Reagensglasforsøg med Undersøgelse af Pancreassaftens lipolytiske Virkning paa forskellige Fedtstoffer, højere og lavere Estere, og Titration med Alkali af den ved Processen dannede Syre.

Ved Iagttagelse af saavel dette som den Tid, Processen tager, faar man Udtryk for baade Processens Hastighed og større eller mindre Fuldstændighed.

Dette er Typen paa alle de følgende Undersøgelser. Nencki synes at være den første, som har paavist Galdens øgende Indflydelse paa Pancreaslipasens Virksomhed. Men først i Aarene omkring 1900 begynder disse Undersøgelser at tage Fart.

I 1903 undersøger Garnier Lipaseindholdet i Urinen, dels under normale Forhold og dels ved nogle patologiske Tilstande, Albuminuri, Glycosuri og det, der har Interesse, Icterus med galdefarvestofholdig Urin.

Han undersøger Urinens spaltende Evne paa Monobutyryn og finder, at normal Urin kun indeholder Spor af Lipase, hvorimod den icteriske Urin havde en tydelig spaltende Evne overfor Monobutyryn, en lipaseagtig Virkning, som han mente stod i Relation til Intensiteten af Icterus og Mængden af Galdebestanddele i Urinen.

Virkningen tabte sig ikke efter Kogning, og han mente derfor at kunne udelukke, at det drejede sig om et Enzym, og formodede, at Virkningen skyldtes Galdefarvestofferne.

1903—1904 fandt Glaessner, at Virkningen af Pancreassaft (fra Menneske) paa Spaltning af Olivenolie fremskyndedes ved Tilsætning af Galde. Noget, der dog ogsaa tidligere — som nævnt — var vist af andre, bl. a. Bruno (1899). Denne Virkning blev senere af Hewlett (1905) sat i Forbindelse med Galdens Indhold af Lecitin, idet Tilsætning af Lecitin havde samme Virkning som Galde paa den lipolytiske Virksomhed.

Ganske vist paaviste han, at de galdesure Salte havde samme

accelererende Evne paa Pancreaslipasen, men jo renere de galdesure Salte var, desto mindre blev deres Virkning, hvorfor han sluttede, at det ikke drejede sig om en specifik Saltvirkning, men at Aarsagen laa i Saltenes Forurening med Lecitin.

Denne Lecitinvirkning er bekræftet af Küttner og af Loevenhart & Souder overfor Virkningen paa Olivenolie og lavere Estere; men disse sidste Forff. finder tillige, at de galdesure Salte i høj Grad virker accelererende paa Esterspaltningen. Kun er disse Saltes optimale Koncentration forskellig for de forskellige Estere.

Vi er herved naaet til Formodningen om de galdesure Salte som det vigtigste Agens ved Galdens accelererende Indflydelse paa Pancreassaftens lipolytiske Virksomhed, og det er denne Theori, der er blevet bekræftet af alle senere Undersøgere, som til Gengæld forkafter Lecitin-Theorien. Dette sidste gælder f. Eks. Kalaboukoff & Terroine (1907), som tillige finder, at Lecitin heller ikke virker accelererende paa Ventrikellipasen — Tarmlipasens Virksomhed.

I 1904 kunde Magnus vise i Overensstemmelse med Rachford (1891), at Galdens accelererende Evne paa Pancreaslipasens Virkning skyldtes dens Indhold af galdesure Salte, noget han i 1906 kunde bekræfte ved Paavisning af, at syntetisk fremstillede Galdesyrsers Natriumsalte havde nøjagtig samme Virkning.

Han er her i Overensstemmelse med Fürth & Schütz (1906—1907), der viste, at saavel glykocholsurt som cholsurt Natron havde accelererende Indflydelse paa Pancreaslipasens Virksomhed. Virkningen er altsaa knyttet til Cholsyregruppen. Mellem dennes Derivater er Desoxycholsyre ($C_{24}H_{40}O_4$) den virksomme Substans; de øvrige Derivater er inactive.

I 1910 fremkommer Terroine's Arbejder over herhen hørende Spørgsmaal. Heller ikke han kan bekræfte Lecitintheorien, som den er forfægtet af Hewlett Küttner o. a. Han finder ved sine Forsøg, at Tilsætning af en vandig Emulsion af Lecitin (som han selv fremstiller) til en Blanding af Pancreassaft og Monobutyryn eller Pancreassaft og Olie ikke er i Stand til at fremskynde Processen, i hvert Fald saa længe Lecitinkoncentrationen er holdt indenfor passende fysiologiske Grænser.

Ved større Lecitinkoncentration (ofte 30 G. saa stor som Lecitinindholdet i Galde) iagttog han en ganske svag Forøgelse af Spalt-

ningsshastigheden overfor Olie, en Forøgelse som dog absolut ikke kunde sammenlignes med den af de galdesure Salte fremkaldte.

Yderligere Indvendinger mod Lecitintheoriens Tilhængere er, at nogle har brugt vandig Opløsning af Lecitin, andre Lecitinopløsning i Alcohol og Chloroform, nogle har brugt Pancreassaft som Handelsvare i Stedet for naturlig Pancreassaft til Forsøgene. Küttner har udelukkende studeret Lipasevirkning overfor Monobutyryn og ikke prøvet med Neutralfedt; hans Tal er tilmed meget vekslende.

Maalingerne af Spaltningshastigheden er foretaget efter længere Tids Indvirkning, medens man maa anse kort Virketid for det mest hensigtsmæssige.

Til Gengæld viser Terroine's Undersøgelser over Virkningen af Glycocholat og Taurocholat i vandig Opløsning overfor Pancreassaftens Spaltningshastighed af Stoffer som Isobutylacetat, Methylbutyrat, Monobutyryn, Tributyrin og Olivenolie, at Processens Hastighed øges meget betydeligt.

De galdesure Salte forholder sig ens overfor alle af Pancreaslipasen spaltelige Stoffer.

Det er derfor sandsynligt, at Galdesaltene virker direkte paa Enzymet og ikke paa Opløselighed og Homogenitet af det Stof, som skal spaltes.

I en Del senere Arbejder uddyber Terroine yderligere disse Spørgsmaal, uden dog derved at naa til andre Konklusioner end disse:

Naar Galde virker accelererende paa Pancreaslipasens Virksomhed, skyldes det Indholdet af galdesure Salte.

Disse Salte virker direkte paa Enzymet, ikke paa det Stof, som skal spaltes ved den enzymatiske Proces.

At denne Saltvirkning ogsaa gælder de galdesure Salte i Menneskegalde paavises af Wohlgemuth (1912) (som tillige efter talrige Forsøg mener at kunne fastslaa, at Pancreassaften er i Stand til at fraspalte Fedtsyrer fra Lecitin).

Lipasens Virkning er afhængig af Brintjonkoncentrationen. I alkalisk Milieu virker saaledes bl. a. galdesure Salte aktiverende paa Lipasen, i surt Milieu er de indifferente eller endog hæmmende i deres Virkning (R. Willstätter o. Medarb.).

Brugen af Udtrykkene »aktiverende« og »Aktivator« er noget misvisende i den foreliggende Litteratur, og de benyttes ofte i Stedet

for de mere adæquate »accelererende« og »Accelerator«, hvor det som her drejer sig om en Paavirkning af Hastigheden af en Proces, som meget vel kan foregaa uden den paagældende »Aktivator«s Medvirkning — omend langsommere.

Det drejer sig nemlig ikke om en Omdannelse af et uvirksomt Enzymforstadium til et Enzym, et Proenzym's Omdannelse til et virksomt Enzym; thi uden »Aktivering« fuldfører Pancreaslipasen Fedtspaltningsprocessen i sur Vædske med en Hastighed, der svarer til den, hvormed Spaltningen foregaar i alkalisk Milieu under »Aktivering«.

Lipasens »Aktivering« har intet med Emulsionsdannelse at gøre. En Sæbeblending emulgeres udmærket af Albumin ved $p_H = 4,7$, men Spaltningsprocessens Hastighed er nedsat.

En Kombination af flere »Aktivatorer, f. Eks. galdesure Salte, Albumin, Calciumchlorid, virker bedre end hver enkelt »Aktivator« for sig, selv om denne anvendes i højere Koncentration. Willstätter o. Medarb. forklarer dette ved at antage, at »Aktivatorerne« virker ved Adsorption af saavel Enzym som Substrat.

Disse Forff. finder endvidere, at Pancreaslipasen hæmmes i sin Virkning af Cholesterin og Tristearin, Calciumchlorid + Albumin virker lige saa stærkt øgende paa Processen i alkalisk som i veks-lende Reaktion.

Calciumchlorid er virkningsløst i sur Vædske, medens Albumin virker stærkt »aktiverende« i alkalisk Vædske, stærkt hæmmende i sur.

Disse Forhold gælder Pancreaslipasens Spaltning af Fedtstoffer og Tributyrin.

I senere Arbejder beskæftiger Willstätter og Memmen (1924) sig med Lipasespaltningen af Triacetin og Smørsyremethylester. Spaltningen af Methylbutyrat begunstiges af Natriumoleat og -Glycocholat og særlig en Kombination af begge disse Salte.

Den betydeligste Virkning paa Spaltningsprocessen faas med Albumin + Natriumoleat + Calciumchlorid.

Spaltningen af Triacetin (og Tributyrin) fremskyndes af galde-sure og oliesure Salte, selv i meget ringe Koncentration.

Endnu andre Forff., saaledes Korentchewsky (1911), Orbeli & Tetyaëff (1916), de Jongh (1917) og Platt & Dawson

(1925) har vist de galdesure Saltes overordentlige Betydning for Pancreassaftens lipatiske Virkning.

Ogsaa andre Stoffer end galdesure Salte paavirker som nævnt Pancreaslipasens Funktion.

1906—07 viste Loevenhart & Peirce, at Natriumfluorid i ganske smaa Mængder virker fremskyndende paa Spaltningen af Fedtstoffer og lavere Estere, men i højere Koncentrationer virker hæmmende paa denne Proces. uden at det drejer sig om en Enzymdestruktion. 1910 fandt Terroine, at Natriumfluorid, -chlorid, -bromid, -jodid øgede Spaltningshastigheden for Olivenolie i svagere Koncentrationer; i større Koncentration hæmmer disse Salte Processen, altsaa Forhold, som er identiske (for Fluoridets Vedkommende) med Loevenhart & Peirce's Angivelse.

Natriumsulfat og -oxalat forholder sig som de nævnte Salte, medens Magnesium- og Bariumsalte øger Processen og Calciumsalte er uden Virkning.

Om den nærmere Mekanisme ved man dog intet, som Terroine betoner det.

Lignende Resultater er fundet af Pekelharing (1912).

Rosenhaim & Shaw-McKenzie angiver, at bl. a. Saponiner og Serum virker accelererende paa Lipasespaltningen af Olivenolie.

En Theori af anden Art end de hidtil beskrevne angaaende den nedsatte Fedtresorption ved Mangel paa Pancreaslipase i Tarmen er fremsat af Hamsik (1910).

Den gaar ud paa, at Aarsagen er Bortfald af Pancreaslipasens fedtsynthetiserende Evne i Tarmvæggen (Kastles og Loevenhart (1900)), som er en nødvendig Forudsætning for normal Fedtresorption og Udnyttelse.

Galdens gunstige Indflydelse paa Fedtfordøjelsen kunde bero paa en accelererende Evne overfor denne Proces.

Donath (1907) havde forgæves søgt at øge Lipasens fermentative Fedtsynthese ved Hjælp af cholsurt Natron.

Hamsik søger nu at klare Spørgsmaalet med Reagensglasforsøg med Glycerinekstrakt af Svinepancreas, Vand, Galde, galdesure Salte og Oliesyre og Paavisning af den formindskede Aciditet i Blandingen efterhaanden som Processen skrider frem.

I Overensstemmelse med Donath finder han ingen øget Fedtsynthese ved Tilsætning af smaa Mængder cholsurt Natron, men

ved Tilsætning af større Mængder kan en fremskyndende Paavirkning tydeligt eftervises.

Det fremgaar af de refererede Undersøgelser, at en Række forskellige Stoffer virker gunstigt paa Pancreaslipasens Virksomhed.

Dette gælder saaledes en Række forskellige uorganiske Salte.

Men af særlig Betydning er de galdesure Saltes accelererende Virkning paa selve Enzymet.

Denne Galdevirkning viser sig at være næsten specifik overfor Pancreaslipasen.

Efter Boldyreff's (1906—1907) Undersøgelser virker Galden saaledes ikke øgende paa Tarmlipasens Virksomhed.

Laqueur (1906) angiver, at Ventrikellipasen ikke paapirkes af Galde, og derved skulde den kunne adskilles fra Pancreaslipasen.

Dette er dog senere blevet imødegaaet af Willstätter & Memmen (1924), som fandt, at Ventrikellipase aktiveres af glycocholsurt Natron og særlig af oliesurt Natron kombineret med Albumin.

Af disse (og andre) Grunde kan de ikke anerkende Theorien om Ventrikellipasens og Pancreaslipasens Forskellighed.

Leveresterase hæmmes af galdesure Salte (Wishart 1920).

Nyrelipase hæmmes mærkbart af Galde selv i smaa Koncentrationer; Hæmningen skyldes de galdesure Salte. (Levine & Giannelli (1921)).

Galdens Betydning for Sæbers og Fedtsyrers Opløselighed.

I 1848 angiver Strecker, at Galdesyrene opløser Fedt, Fedtsyrer og Cholesterin i betydelig Mængde.

1858 finder Marcet i sit tidligere omtalte Arbejde, at Neutralfedt ikke kan opløses i Galde, hvorimod han ved Opvarmning og Rystning af Faaregalde og fede Syrer (Stearin-, Margarin- og Olie-syre) fremstillet af Faarefedt kunde faa Syrerne opløst i Galden.

Paa Marcet's Tid var forøvrigt Theorierne om Fedtets Resorption i Emulsion eneherkende, men de blev i 70'erne imødegaaet af en Del Forfattere, som navnlig paa Basis af histologiske Undersøgelser af Tarmslimhinden kom til det Resultat, at Fedtet i Tarmkanalen spaltedes til Glycerin og fede Syrer og saaledes blev bragt i vandopløselig Form. Fedtet resorberedes i Opløsning og ikke som Emulsion. (Perewoznikoff, Will, Krehl o. a.)

Moore & Rockwood's Undersøgelser fra 1897 bekræfter, at Galde opløser Fedtsyrer. Forfatterne mener dog ikke, at alt Fedt resorberes i vandopløselig Form; de antager, at dette Forhold varierer fra Dyreart til Dyreart.

Den ivrigste Forkæmper for Læren om Fedtstoffernes Resorption i vandopløselig Form er Pflüger, som i en lang Række indgaaende Arbejder fra Aarene lige efter 1900 gør sig til Talsmand for denne Theori.

1900 undersøger Pflüger den foreliggende Litteratur om Spørgsmaalet og kommer til det Resultat, at al Resorption fra Tarmkanalen (incl. Fedtresorption) beror paa forudgaaende hydrolytisk Spaltning, og først de derved fremkomne vandopløselige Stoffer kan resorberes.

I et senere Arbejde fra 1900 stilles Problemerne skarpere op i til Dels polemisk Form, idet Pflüger udtaler, at Fedtstofferne ikke adskiller sig fra andre Næringsstoffer, som før Resorptionen maa gøres vandopløselige; de maa derfor først spaltes i Fedtsyrer og den tilsvarende Alkohol. Ved Mikroskopi er det aldrig lykkedes at paa-vise Fedtdraabernes Passage gennem selve Epithelcellemembranen, som man formodentlig skulde kunne gøre det, hvis Fedtet resorbere-des i Emulsion.

Will o. a. har forøvrigt paavist, at Fedtresorption kan finde Sted uden forudgaaende Emulsionsdannelse i Tarmen.

Oliesyrens Forsæbning ved Hjælp af Sodaopløsning er en meget langsomt forløbende Proces, som ikke øges i Hastighed ved Tilsætning af Galde. Derimod er Galde i Stand til at opløse betydelige Mængder Oliesyre i uforsæbet Tilstand.

Svagt sur Galde opløser smaa Mængder Stearinsyre og Palmitinsyre, særligt naar disse forud er bragt i Opløsning af Oliesyre.

Det synes altsaa, som om Oliesyrens Modstand mod Forsæbningsprocessen netop er af Betydning for Oploseligheden af de faste Fedtsyrer (Pflüger 1901).

Samme Aar vender Pflüger sig polemisk mod en af L. Hofbauer (1900) fremsat Theori: Naar Fedtet forsæbes, vil visse Fedt-farvestoffer (Alcannarødt og Lakrødt A.) udfældes i Tarmindholdet. Hvis man er i Stand til at paa-vise farvet Fedt i Chyluskarrene, maa Fedtet være resorberet — uforsæbet og uopløseligt i Vand — som

en Emulsion. Denne Theori mente Hofbauer experimentelt at kunne bevise Rigtigheden af.

Det lykkedes imidlertid Pflüger (1900—01) at paavise, at de paagældende Farvestoffer var opløselige i Sæber, Glycerin og Galde; de udfældes ydermere ikke ved Forsæbningsprocessen. Han konkluderer derfor paany, at Fedtstofferne resorberes ikke som Emulsion, men i Opløsning, og han støtter sig her bl. a. paa Henriques & Hansen's Forsøg (1900) med Fodring med en Emulsion af Fedt + Paraffin lige Dele. Fedtet resorberedes, Paraffinen blev tilbage i Tarmen. Henriques & Hansen's Arbejde: — »bildet einen bedeutungsvollen Baustein für die Lehre von der Fettresorption«.

Galdens Betydning for Fedtresorptionen beror paa, at Cholaterne opløser de fede Syrer og forsæber dem. Største Parten af det resorberede Fedt er bragt i vandopløselig Form ved Hjælp af Galden (Pflüger 1902).

Samme Aar slutter Pflüger et Arbejde om herhenhørende Forhold med følgende: »Alle Verdauung ist Hydrolyse. Alle Resorption ist Hydrodiffusion. Das ist mein Satz! Der ist wahr und wird es bleiben, so lange die Welt steht.«

1902 viste Pflüger, at 100 cm³ filtreret, alkalisk Oksegalde + æquivalent Mængde Soda var i Stand til at opløse 19,1730 g Fedtsyre. Han mener derfor at maatte forhøje Moore & Rockwood's Tal for Oliesyrens Opløselighed til 19 %, d. v. s. til 4—5 Gange saa stor en Værdi, saaledes at man i Modsætning til disse sidste Forfatteres Angivelser maa antage, at *alt* Fedt resorberes i opløselig Form. De virksomme Bestanddele i Galden i saa Henseende er Galdesyernerne.

Pflüger's Opfattelse af Soda, som vigtigste Forsæbningsmiddel i Tarmen er imødegaaet fra anden Side (Kingsbury 1912), som paa Basis af Auerbeck & Pick's Brintjonkoncentrationsbestemmelser i Tyndtarmssaften hos Hunde angiver, at det tilstedeværende Alkali svarer til en fortyndet Opløsning af Natriumbikarbonat, men absolut ikke Na₂CO₃, som angivet af Pflüger.

Fra engelsk Side fremkom i 1901 et stort og vægtigt Arbejde til Belysning af Galdens Betydning for Sæbers og Fedtsyrers Opløselighed. (Moore & W. Parker.)

Det samler vor hidtidige Viden om Galdens Funktion i Tarmen i 4 Punkter.

Galdesyrekredsløbet, som det udførligt er omtalt af Stadelmann (1896), men allerede er paavist ca. 150 Aar før af Bianchi (cit. efter Stadelmann) og senere accepteret af talrige Forskere, bl. a. Bidder & Schmidt, bliver forstaaeligt udfra den vigtige Mission, Galdesyrrerne — som det fremgaar af den her gennemgaaede Litteratur — maa tildeles i Tarmkanalen.

Cholesterin og Lecithin maa betragtes som excretoriske Stoffer. Galden er nødvendig for den normale Fedtresorption, men uden Galdens Tilstedeværelse resorberes dog alligevel en betydelig Fedtmængde. Galden har ingen specifik Virkning paa de 3 Fødekomponenter: Protein, Fedt og Kulhydrat.

Moore & Parker opstiller som Galdens Hovedfunktion netop dens Evne til at opløse vanduopløselige Stoffer som Cholesterin, Lecithin og det, som særlig har Interesse for det foreliggende: Fedtsyrer.

Disse Resultater er de kommet til, hovedsagelig ved at anvende følgende Undersøgelsesmetode: Tilførsel af den Substans, som skal opløses, i smaa afvejede Portioner til et afmaalt Kvantum af Opløsningsmidlet i et Reagensglas, som holdes i Vandbad i en Thermostat. Den procentvise Mængde, som kan opløses i det paagældende Opløsningsmiddel ved den givne Temperatur, bestemmes.

De finder nu:

- 1) *Frie fede Syrer*: praktisk talt uopløselige i destl. H_2O ved Legemstemperatur.

Galdesure Salte (5 %) opløser 0,5 % blandede fede Syrer, og denne Proces øges ved Tilsætning af Lecithin.

Oliesyre: opløses i dest. H_2O : < 0,1 %
 opl. i galdesure Salte: = 0,5 %
 opl. i Lecithin + galdesure Salte: = 4,0 %

Palmitinsyre: opløses i dest. H_2O : < 0,1 %
 opl. i galdesure Salte: = 0,1 %
 opl. i Lecithin + galdesure Salte: = 0,6 %

Stearinsyre: opløses i dest. H_2O : < 0,1 %
 opl. i galdesure Salte: = 0,1 %
 opl. i Lecithin + galdesure Salte: = 0,2 %

- 2) *Natriumsæber* af Oliesyre, Palmitinsyre og Stearinsyre. Tallene for de tilsvarende 3 Opløsningsmidler som under 1) bliver:

Oliesyre	Palmitinsyre	Stearinsyre
5,0 %	0,2 %	0,1 %
7,6 %	1,0 %	0,2 %
11,6 %	2,4 %	0,7 %

- 3) *Ca- og Mgsæber*: Der findes forholdsvis smaa Tal, gennemgaaende 0,1—1 %. (For Mg-oleat i galdesure Salte + Lecithin dog indtil 8,2 %). Denne Opløselighed angives imidlertid at være tilstrækkelig for de fysiologiske Formaal i Tarmen.
- 4) *Lecithin*: Stor Opløselighed.
- 5) *Cholesterin*: Lille Opløselighed.

Galdens Hovedfunktion bliver at opløse Fedtsyrer og Sæber. Lecithin øger Processen.

Disse Forhold er, som det ses, ikke alene af Interesse for Forstaaelsen af Galdesyrekredsløbet, men kaster ogsaa Lys over Spørgsmaalet om Relationen mellem Galdens og Pancreassaftens Virksomhed i Tarmkanalen, som er fremstillet tidligere.

Den eventuelle bakterielle Fedtspaltning gør sig først gældende i Colon, hvor Galdesyrene for længst er resorberet fra Tarmindholdet. Den faar altsaa ingen Indflydelse paa Resorptionen af de her event. dannede Fedtsyrer, og disse udskilles derfor i fæces.

Wielands Choleinsyreprincip.

Det vigtigste Fremskridt i de senere Aar i vor Opfattelse af Fedtstofresorptionen og Galdens Andel i denne Proces er Wielands Choleinsyre-Princip. (1916).

1848 opdagede Strecker Cholsyren $C_{24}H_{40}O_6$. Af Galde har man senere isoleret 2 Syrer af Sammensætningen $C_{24}H_{40}O_4$ — Choleinsyre og Desoxycholsyre; denne sidste Syre isoleredes af forsæbet Oksegalde i 1886 af Mylius (cit. Wieland).

Han mente til at begynde med, at det drejede sig om to isomere Stoffer, men efter Wielands Undersøgelser viste det sig, at Choleinsyre ikke er isomer med Desoxycholsyre, men et ejendommeligt Ad-

ditionsprodukt af Desoxycholsyre og Fedtsyre (Palmitinsyre og Stearinsyre). Dette er det saakaldte *Choleinsyreprincip*.

Der kan ikke af Cholsyren dannes analoge Forbindelser.

I Saltform har Desoxycholsyren stærkere Bindingsevne end som fri Syre. Ved fortsatte Undersøgelser viste det interessante Forhold sig, at en lang Række Stoffer, som er uopløselige i Vand, som f. Eks. Naphtalin, Xylol, Cholesterin, Stryknin, Azobenzol, Benzoesyre, Kamfer, Phenol, Salol kan bringes i Opløsning i en vandig Opløsning af Natriumdesoxycholat.

I Galden findes de omtalte Syrer ikke i fri Form, de findes parret med Glycochol og Taurin, men Wahlgren (1902) og Gulbring (1905) har vist, at vi for baade Glychocholeinsyre og Taurocholeinsyres Vedkommende staar overfor virkelige Choleinsyrer, saaledes at vi i selve Galden genfinder de omtalte Egenskaber.

For en lang Række Stoffers Vedkommende, om hvilke vi ved, at de er uopløselige i Vand, men om hvilke vi samtidig ved, at de er let resorberbare fra Tarmkanalen, maa vi saaledes antage, at Galden ved at gøre dem vandopløselige yder de fornødne Betingelser for deres Resorption. Dette gælder bl. a. ogsaa uforsæbet Fedtstof.

I 1924 har Schönheimer studeret Forholdet nærmere paa Kaniner og Marsvin og fundet en tydelig gunstig Virkning af Desoxycholsyre paa Resorptionen af Fedt og Cholesterin.

Vi maa altsaa anse det for givet, at Desoxycholsyren er af ganske væsentlig Betydning for Galdens Funktion i Tarmkanalen. Verzar og Medarb. arbejder videre udfra Choleinsyre-Principet. Rheinholdt har 1927 ment at vise, at 1 Molekyle Fedtsyre gik i Forbindelse med 8 Molekyler Desoxycholsyre og dannede Choleinsyre.

Verzar & Kuthy (1929) fandt, at 1 Molekyle Fedtsyre forbandt sig med 3 Molekyler Glychocholsyre til en opløselig Forbindelse. Fedtsyre + Galdesyre var i Stand til at diffundere sammen. Forff. kunde paa denne Maade fremstille 0.25 % vandig Fedtsyreopløsning (Palmitin-, Stearin-, Oliesyre). Disse Opløsninger har lav Overfladespænding.

2) *Galdens Betydning for nogle enzymatiske Processer.*

Pepsin.

Galden har Indflydelse paa andre Enzymers Virksomhed end Lipasernes.

Litteraturen før Maly & Emich (1883) har ingen synderlig Interesse for Bedømmelse af Galdens Indflydelse paa Ventrikelfordøjelsen og skal ikke refereres her.

De nævnte to Forfattere har undersøgt Galdesyrrernes Indflydelse paa Pepton og Propepton. Blandes Taurocholsyre med disse to Stoffer, kommer der ikke Fældning af Æggehvidestofferne, men derimod en Fældning af Taurocholsyren. Glycocholsyre er heller ikke i Stand til at fælde Pepton. Taurocholsyre + Hønsæggehvide giver en kvantitativ Udfældning af Æggehviden, ogsaa naar Blandingen gøres sur med Saltsyre. Glycocholsyre har ikke denne Egenskab.

Galdesyrrer fra Menneskegalde har ganske samme Egenskaber.

Galdesyrrerne kan fuldstændig hæmme Pepsinfordøjelsen.

Denne sidste Angivelse er bekræftet af andre, f. Eks. Bruno (1899), som ved Anvendelse af Mett'ske Æggehviderør paaviser, at Galden har en hæmmende Indflydelse paa Pepsinets proteolytiske Virksomhed.

Den omtalte Æggehvidefældning foraarsaget af Galde er ikke set in vivo, og Galden spiller muligvis en underordnet Rolle for Inaktiveringen af Pepsinet i Tarmkanalen.

Trypsin.

Der er ikke opnaaet Enighed om Galdens Indflydelse paa dette Enzym.

Bruno mener (1899), at Galden er i Stand til at øge Pancreassaftens proteolytiske Virksomhed, og dette er i Overensstemmelse med andres Angivelser (Martin & Williams 1890, Rachford & Southgate 1895 og Zuntz & Ussow 1900).

Delezenne (1902) bekræfter ogsaa Bruno's Resultater, for saavidt det drejer sig om aktiveret Pancreassaft; derimod lykkedes det ham ikke at aktivere Protrypsin ved Tilsætning af Galde. Wohlgemuth bekræfter 1907 ganske dette, men angiver dog, at Spørgsmaalet næppe er fuldt belyst. Fürth & Schütz fandt (1906) saaledes Galdens Virkning overfor Trypsin ret inkonstant.

Quagliariello mente (1910), at Galdens evt. Virkning paa Trypsinets Virksomhed kunde bero paa dens Evne til at nedsætte Overfladespændingen. Han undersøgte dette med Viskosimeter og studerede Natriumglycocholatets Virkning paa Hastigheden af Fordøjelsesprocessen Casein-Trypsin. Han fandt, at Natriumglycocholat ingen mærkbar Indflydelse havde paa Processen i Koncentrationer paa 0,1 % og 0,2 %, som netop giver den største Nedsættelse af Overfladespændingen.

De i et tidligere Afsnit omtalte Arbejder af ældre Forskere med Stofskifteforsøg paa Dyr med Galdemangel i Tarmen giver heller intet Holdpunkt for, at Galden skulde have afgørende Betydning for Proteinstoffordøjelsen, lige saa lidt som Rosenberg's Undersøgelser fra 1901.

Korentchewsky (1911) o. a. kunde ikke paavise Galdens Virkning paa Trypsinet.

Diastase.

De fleste Undersøgere af Spørgsmaalet om Galdens Indflydelse paa Pancreasdiastasen er enige om, at Galden har en vis øgende Virkning paa den diastatiske Proces; selvom det ikke er sandsynligt, at Galden er en Faktor af blot væsentlig Betydning for Processens Forløb in vivo.

Galdens Betydning som Accelerator for Diastasen er paavist af Martin & Williams, Bruno, Zuntz & Ussow. Det gælder saavel Svinegalde og Oksegalde som Menneskegalde, og Processen er afhængig af Indholdet af galdesure Salte.

Ussow kan ikke paavise, at Galden selv bevirker Stivelsenedbrydning, og han kan saaledes ikke bekræfte Wittich's Angivelser af, at Galden indeholder et diastatisk Enzym (1872).

Wohlgemuth (1909) angiver, at Galden selv har ringe diastatisk Evne, men prøvet overfor Diastaser fra Dyr og Planter viser Galden sig desuden at besidde en betydelig accelererende Evne paa Spaltningsprocessen selv i ganske smaa Mængder (4 mgr).

Denne Evne svinder ikke ved Kogning. Det accelererende Princip er dialysabelt og opløseligt i Alkohol.

Martin & William's Angivelser af de galdesure Salte som det virksomme Princip bekræftedes af Buglia (1910) og Korentchewsky (1911), som arbejdede med galdesure Salte alene i Stedet for Galde. Processen er uafhængig af Enzymkoncentrationen og Virkningstiden. Der findes et Koncentrationsoptimum for Processen, og Virkningen beror formentlig paa de galdesure Saltes Evne til at nedsætte Stivelseopløsningens Overfladespænding. (Buglia).

Minami (1912) bekræfter de tidligere Undersøgeres Resultater for saavidt som han finder, at Galden er en betydelig Accelerator for Diastasen, men han kan ikke godkende Theorien om de galdesure Salte som det virksomme Princip.

De forskellige Galdesalte forholder sig efter denne Forfatter ens i deres Virkning, som i smaa Koncentrationer er lig 0, men i stærkere Koncentrationer er hæmmende. Ogsaa Galdefarvestofferne og Cholesterin virker hæmmende paa Diastasevirkningen.

Den accelererende Faktor er opløselig i Vand og Alkohol, som tidligere paavist af Wohlgemuth.

3) *Galden og Tarmens Bakterief flora.*

Siden 90'erne i forrige Aarhundrede har talrige Forskere beskæftiget sig med Galdens Betydning for Tarmbakteriernes Vækst, specielt for Væksten af Bakterier af Tyfus-Coligruppen. Publikationerne over disse Spørgsmaal er talrige, og der skal ikke her gaas i Detailler, men gives nogle faa Data til Bedømmelse af Spørgsmaalene.

Der er en Del Uoverensstemmelse mellem de forskellige Forskere, formentligt beroende paa Forskelligheder i den anvendte Undersøgelsesteknik. Nogle har brugt frisk Galde, andre gammel, steriliseret Galde; nogle har tilsat Næringssubstrater af anden Art Galde eller galdesure Salte i forskellig Mængde.

Forsøgsresultater vundet med Oksegalde, som de fleste Forskere har benyttet, er blevet generaliseret.

Nogle har fundet, at Galde virker vækstbefordrende paa Tyfus-Coligruppens Bakterier, ja endog paa *vibrio cholerae*. Andre anser Galden for at være indifferent, og nogle mener at have fundet — i hvert Fald forbigaaende — væksthæmmende Egenskaber hos Galden.

Emich (Maly & Emich. 1883) angiver, at Taurocholsyre er et betydeligt Antisepticum, som næppe staar tilbage for Salicylsyre og Phenol. Taurocholsyren kan hindre Forraadnelse af Kød ved 38°—40° C. (1—3 Dage) i ganske smaa Koncentrationer og hindre Alkohol- og Mælkesyregæring. Glycocholsyre virker i det hele svagere.

Andre (Schoenholz & Meyer. 1921) har fundet, at Oksegalde, Hepaticusgalde fra Kaniner, glycocholsurt og taurocholsurt Natron (1%) virker vækstøgende paa Tyfusbaciller ved pH 7,0; først i større Koncentrationer (3—30%) virker disse Stoffer væksthæmmende).

Ved pH 8,4 virker de snart hæmmende, snart vækstøgende paa de nævnte Bakterier.

De galdesure Saltes hæmmende Virkning i saa Tilfælde er nærmest af antiseptisk Natur. Glycocholater virker stærkere antiseptisk end taurocholater.

Hepaticusgalde fra Kaniner (opbevaret under Luftens Adgang) virker væksthæmmende paa en Række pathogene og apathogene Bakterier. Marsvinegalde virker under samme Forhold endnu stærkere i saa Henseende. (Neilson & Meyer. 1921). Hos andre Dyrearter synes Forholdene vekslende. Blæregalde fra Hunde synes at være indifferent overfor en Del Bakterier. Hepaticusgalde fra Katte, Rotter, Aber, Mennesker og Blæregalde fra Okse, Faar, Svin begunstiger Tyfusbacillens Levedygtighed (Neilson & Meyer).

Brintjonkoncentrationen er ikke direkte Skyld i Galdens antiseptiske Egenskaber. pH falder, naar Galden opbevares under Luftens Adgang, formentlig paa Grund af CO_2 -Tab og Absorption af NH_4^+ , som angivet af de samme Forfattere.

De ældre Iagttagelser over øget Tarmforraadnelse hos Dyr med Galdemangel i Tarmen er der tidligere gjort Rede for (bl. a. Bidder & Schmidt).

Lindberger viste allerede i 1884, at Galde i neutralt Milieu ikke var i Stand til at hæmme visse Forraadelsesprocesser, hvorimod den i surt Milieu hæmmede Forraadelsesbakterierne betydeligt; dette gjaldt særlig Galde + Mælkesyre (0,005 %). Medens Mælkesyren alene praktisk talt var uden saadan Virkning. Og Westphalen viste allerede 1873 Galdens antiseptiske Virkning paa en ganske anden Maade, nemlig over for det putride Sekret fra en Fistel hos en Patient. Man havde endog skyllet en stor peripleuritisk Abscesshule med Galde med godt Resultat.

Af modsat Mening er Roger (1912), som ved Reagensglasforsøg viste, at Tilsætning af Galde og galdesure Salte til Bouillon med og uden Pepton ikke var i Stand til at hindre Bakterievækst i dette Næringssubtrat.

1915 offentliggør han sine Resultater af nye Undersøgelser over disse Forhold. Han kan ikke bekræfte den tidligere Antagelse af, at Galden har en vis antiputrid Egenskab. Tværtimod øger Galdetilsætning ofte Bakterievæksten, specielt gælder dette Colibakterier.

Beckwith & Lyon (1921) mener, at Galden først hæmmer, senere begunstiger Væksten af Tyfus-Coligruppens Bakterier. Beckwith paaviser 1922, at direkte Injektion af Tyfusbaciller i Galdeblæren paa Kaniner gav prompte Agglutinationsdannelse. Bakterierne passerede Galdeblæreepithelet og spredtes i Organerne, hvor de kunde paavises i Milt, lever, pulmones og Nyrer.

Mange Forfattere er Tilhængere af den Anskuelse, at Galde in vitro virker (eller i hvert Fald *kan* virke) mere eller mindre stærkt bakteriehæmmende.

Roger samlede sine omtalte Forsøgsresultater i følgende: Naar Tarmforraadnelsen øges ved Galdemangel i Tarmen, er det ikke paa Grund af Bortfald af et antiputridt Stof; Galden øger nogle Bakteriers Vækst paa Bekostning af andres. Det er ved at formindske Produktion og Virkning af bakterielle Fermenter og ved at neutralisere Tarmens Giftstoffer, at Galden virker antiputridt, — og saa ved at hindre den øgede Fedtudskillelse som — indirekte — er Aarsag til den øgede Tarmforraadnelse.

4) Galden og Tarmindholdets Surhedsgrad.

Naar det sure Ventrikelindhold udtømmes i duodenum, ændres dets Reaktion i alkalisk Retning.

De Fordøjelsesvædsker, som deltager i og har Betydning for denne Proces, er Galden, Pancreassaften og Tarmsaften.

Den Brintjonkoncentration, som er den optimale for de enzymatiske Processer i duodenum, svarer netop til den, som disse Fordøjelsesvædsker besidder. (Okada 1915).

Naar Galden mangler i Tarmen, er de 2 andre Fordøjelsesvædsker fuldt tilstrækkelige til at fremkalde den nødvendige Forskydning af pH i gunstig Retning.

Auerback & Pick undersøgte 1913 Tarmsaft og Pancreassaft fra levende Hunde og paaviste (samstemmende Resultater efter titrimetriske, kolorimetriske og elektrometriske Maalinger), at disse Vædskers Alkalinitet kun svarede til en Opløsning af Natriumbikarbonat (absolut ikke engang til en Sodaopløsning).

Pancreassaften og Tarmsaften har efter disse Forfattere den samme virkelige Alkalinitet, men Pancreassaften har paa Grund af sit større Indhold af Natriumbikarbonat en større Syrebindingsevne.

Den omtalte Brintjonkoncentration svarer foruden til Pancreassaftens og Tarmsaftens ogsaa til Levergaldens (Okada). Blæregalden kan efter Okada være sur, neutral eller alkalisk. Efter Faste er den i Reglen mere sur end efter Fødeoptagelse.

Okada & Arai fandt (1922) hos 11 fastende Patienter i 8 Tilfælde alkalisk Blæregalde og i 3 Tilfælde sur Blæregalde.

Efter Fødeoptagelse fandt de Reaktionen i duodenum stærkt svingende. (12 Tilfælde: 7 sure, 4 alkaliske, 1 neutral.)

Galden kan hjælpe med til at forskyde Duodenalindholdets Reaktion i gunstig Retning, men af afgørende Betydning i saa Henseende er den næppe, den er sandsynligvis sekundær i Forhold til Pancreassaften paa dette Punkt.

Hovedkilden til Alkali til Sæbedannelsen i Tarmen maa være Natriumbikarbonat og ikke (efter Hammarstens Undersøgelser 1924) som tidligere oftest antaget de galdesure Salte.

5) Galde og Tarmperistaltik.

Fra de ældste Tider har der bestaaet en vis Tendens til at opfatte Galden som et Tarmperistaltikum.

I Berlin findes et Papyrus fra ca. 1300 f. Chr., hvori angives, at Klyster, som indeholder Galde, er særlig virkningsfuldt.

I Slutningen af forrige Aarhundrede diskuteredes Spørgsmaalet, uden at der opnaaedes Enighed.

Nogle mente at kunne paavise, at galdesure Salte indgivet pr. os gav diarrhoe hos Hunde, og at Galde bevirkede Kontraktion af villi efter Resorption, ligesom Injection af Galde i Tyndtarmen paa Hunde gav øget Tarmperistaltik. Fra anden Side hævdedes det, at Galden var uden Indflydelse paa Tarmens Bevægelser.

1907 fandt Hallion & Nepper, at Galde injiceret i Rectum paa en narcotiseret Hund fremkaldte en øget Rectalperistaltik maalt med selvregistrerende Apparat, og at saavel enteral som intravenøs Indgift af Galde ligeledes øgede Tarmperistaltiken.

Iagttagelserne er bekræftet af Schüpbach (1908). Ogsaa han fandt øget Rectalperistaltik fremkaldt ved lokal Irritation af Galde i Rectum.

Ganske anderledes forholder Tyndtarmen sig. Schüpbach angiver, at naar Galde — indført i Rectum — giver øget Peristaltik her, holder Tyndtarmen sig i Ro, og han mener, at Galde endog kan hæmme Tyndtarmsperistaltiken. Det gælder baade normal Hundetyndtarm og Kanintyndtarm saavel som isoleret Kattetyndtarm.

For at undgaa mekanisk Irritation lader han ved disse Forsøg Galden flyde langsomt ind i Tarmen gennem en Burette.

Fra engelsk Side er disse Resultater bekræftet. Singer & Glaessner (1911) angiver, at den virksomme Substans er Cholsyre, og at dennes Angrebspunkt er Colon. Undersøgelserne er foretaget ved Røntgengennemlysning bl. a. paa Mennesker. Disse Forfattere kan ikke bekræfte Hallion & Nepper's Resultater, som gik ud paa, at Galden i lige Grad øgede Colons og Tyndtarmens peristaltiske Bevægelser.

Det er vel tvivlsomt, om Galden spiller en Rolle for Colonperistaltiken under normale Forhold.

Den træge Tarmvirksomhed, som er en Kendsgerning ved Galdemangel i Tarmen, har formentlig sin Oprindelse i de store Mængder uresorberet Fedt og Forraadningsprodukter, som kunde tænkes at indvirke paa Tarmens Tonus.

OM GULDENS BETYDNING FOR
RESORPTIONEN FRA TARMKANALEN AF VITAMIN D,
VITAMIN A OG CAROTIN

II. OM GALDENS BETYDNING FOR RESORPTIONEN FRA TARMKANALEN AF VITAMIN D, VITAMIN A OG CAROTIN

Tidligere Undersøgelser.

I den forudgaaende Oversigt over Galdens fysiologiske Forhold i Tarmkanalen har Vitaminspørgsmaalet af gode Grunde ikke været omtalt.

I Betragtning af vor Viden om Galdens Betydning for Fedtstoffernes Nedbrydning og Resorption kunde man formode, at den ikke var uden Værdi for i hvert Fald de fedtopløselige Vitaminers Behandling i Tarmkanalen.

Antagelsen heraf er opstaaet paa Basis af en Række Iagttagelser over visse Knogleforandringer hos Galdefisteldyr og Dyr med eksperimentel Choledochusspærring.

I 1900 iagttog Adenot osteomalaciske Processer hos en Hund, der i 10 Maaneder havde haft en Galdefistel, og i 1904 fandt Pavlov lignende Knogleforandringer hos Galdefistelhunde, opstaaet i Løbet af 6—8 Uger.

Knogleforandringerne opstod tillige hos Dyr med Pancreasfistler, omend sjældnere, og kunde tillige findes ved høje Tyndtarmsfistler. Det drejede sig om malaciske Processer i costæ, columna, Bækken, Skulderknogler og Cranium. Knogle-Bruskgrænsen var ikke fortykket.

Looser fandt i 1907 hos en Pancreasfistelhund og nogle Galdefistelhunde 3 Mdr. efter Fistlens Anlæggelse knogleatrofiske Processer, som bl. a. gav sig Udtryk i spontane Costafracturer. Heller ikke han fandt Knogle-Bruskgrænsen patologisk forandret.

Mikroskopi gav som Resultat: simpel Atrofi og ikke rachitiske eller osteomalaciske Processer.

Der fandtes ingen Forøgelse af det osteoide Væv.

Aarsagen til disse ejendommelige Fund stod man ganske famlende overfor. Looser kan ikke anerkende Salttab gennem Fordøjelsessafterne eller manglende Kalkresorption ved Bortfald af visse kemiske Forandringer i Tarmen som æthiologisk Faktor, da der var rigelig Callus i de iagttagne Frakturer. Pavlov's Angivelse af trofiske Forstyrrelser af ubestemt Karakter som Aarsag var for Looser lige saa uantagelig.

Det sandsynligste er efter Looser Bortfald af Tilbageresorptionen af visse af Fordøjelsessvædskernes Bestanddele, hvorved det for de knogledannende Celler nødvendige fysiologiske Irritant er bortelimineret.

En Forklaring, som egentlig ingen Forklaring er.

Rechlinghausen beskæftiger sig i en Afhandling fra 1910 med disse Forhold.

Samme Aar kan Seidel offentliggøre 2 Tilfælde af Osteoporose hos Patienter med Galdefistel.

1ste Tilfælde var en Kvinde, som i $\frac{3}{4}$ Aar havde haft en komplet extern Galdefistel efter en Cholecystostomi. Der var konstant acholiske fæces. Ved Sektion fandtes en obturerende Choledochussten.

Knoglerne viste udbredt Blødhed i hele Skelettet. Efter Schmorl's histologiske Undersøgelse stilledes Diagnosen: Osteoporose.

2det Tilfælde drejede sig ligeledes om en Kvinde med aarelang bestaaende, ikke komplet, extern Galdefistel og Icterus af vekslende Intensitet. Tilstanden var elendig med stærke Knoglesmerter i femora og pelvis og deraf følgende besværet Gang. Der udviklede sig en udtalt Kyphoscoliose. Tilstanden bedredes forbigaaende i Tilslutning til de vekslende Bedringer i Galdeafløbet til Tarmen. Der findes intet Røntgenbillede og ingen Sektionsberetning eller histologisk Undersøgelse i Beskrivelsen. Forfatteren diskuterer Aarsagen til disse Knogleforandringer.

Han afviser Pavlov's Antagelse af trofiske Forstyrrelser.

Fordøjelsesforstyrrelser paa Grund af Galdemangel er næppe Aarsagen, »da die sonst verschieden funktionierenden Verdauungssäfte die selben Wirkungen in Beziehung auf die Knochenerkrankung haben müssten«. Manglende Resorption af Kalksalte fra Tarmen bortforklares under Henvisning til Looser's Angivelser af Callusdannelse i Spontanfrakturerne.

Man kan kun sige, at Aarsagen sandsynligvis ligger i Bortfald af

Tilbageresorptionen af visse Bestanddele af Fordøjelsessafterne, som normalt holder Virkningen af »Knogleopbyggere« og »Knoglenedbrydere« i Ligevægt.

Seidel anbefaler som Therapi phosphor- og kalkholdig Kost og evt. Tilblanding af Dyregalde til Kosten eller Indgift af Galde i Kapsler, som er opløselige i Tarmen.

I en betydningsfuld Afhandling fra 1925 behandler Hans Dieterich Spørgsmaalet om Knogleforandringer ved Galdefistler. Der findes 2 Slags Knogleforandringer.

- 1) Simpel Knogleatrofi efter Looser.
- 2) porotisk Malaci — en osteomalacilignende Proces efter Recklinghausen.

Paa et Materiale paa 10 Hunde med extern Galdefistel efter Ligatur og Resection af duct. choledochus finder Dieterich Knogleatrofi, som ved Mikroskopi afsløres som en rachitis-osteomalacilignende Proces. Der fandtes udpræget Porose af compacta og forøget Optræden af osteoidt Væv.

Porosen er muligvis et Forstadium til Malacien.

Callusdannelsen er forsinket og mangelfuld ved de iagttagne Spontanfrakturer. Forf. finder Gl. parathyreoid. forstørret hos disse Hunde og mener, at denne patologiske Proces er sekundær i Forhold til Knogleforandringerne. Som Therapi foreslaar han i Overensstemmelse med Seidel at give Galde pr os.

Hypertrofien af Gl. parathyreoidea hos Galdefistelhunde er ogsaa iagttaget af andre (Tammann 1928 og Loewy 1931), og denne sidste Forf. søger netop Forklaringen paa Knogleforandringerne her. Tabet af Kalk gennem Galden skulde give Parathyreoideahypertrofi med forøget Sekretion fra disse Glandler og deraf følgende Kalkmobilisering fra Knoglerne, idet Serumkalken holder sig uforandret.

Buchbinder & Kern søger at forklare Sagen som Bortfald af en katalytisk Faktor i Galden af Betydning i Tarmkanalen. De havde røntgenologisk iagttaget osteoporose hos unge Hunde med Choledochusligering og Occlusionsicterus.

En helt anden Forklaring paa Forandringerne er — som det synes — første Gang fremført af Seifert i 1926: *Sygdommen er en Avitaminose fremkommet ved mangelfuld Resorption af det fedtopløselige Vitamin A.*

Dette er kun en Arbejdshypothese, som Seifert ganske mangler

Bevis for, men han fører i 1928 Tanken om nedsat Vitaminresorption ved Galdemangel i Tarmen videre overfor en anden Følge af denne Tilstand, nemlig de cholæmiske Blødninger.

Disse Blødninger skyldes, som det senere skal diskuteres, næppe den icteriske Tilstand som saadan, men hænger paa en eller anden Maade sammen med Galdemanglen i Tarmen.

De eksperimentelle Undersøgelser til Bedømmelse af dette er kun faa, men Loewy fandt f. Eks. hæmorrhagisk Diathese hos en Galdefistelhund uden Icterus, og fra Kliniken ved man, at Galdefistler hos Patienter uden Icterus kan føre til »cholæmisk« Blødningstendens.

Disse Forhold skal som sagt senere omtales, men Seifert fremfører i 1928 som sin Anskuelse, at Blødningstendensen ved Galdemangel i Tarmen skyldes Forstyrrelser i Kalkstofskiftet som Følge af den nedsatte Fedtresorption og dermed den *formentlig nedsatte Resorption af det fedtopløselige Vitamin D*.

Han begrunder denne Anskuelse med den Iagttagelse, at den forlængede Koagulationstid hos 7 Patienter ved universel Kvartslysbestraaling i 10—14 Dage blev normal.

Tanken om den nedsatte Vitamin D-Resorption blev taget op af Tammann (1928) og belyst med Henblik paa Betydningen for Galdefistelmalacien.

Materialet er Galdefistelhunde opereret a. m. Tammann (1927), idet han dannede en Forbindelse mellem vesica fellea og vesica urinaria ved efter Choledochusligering at anbringe et Gummidræn præperitonealt mellem de to Organer.

Med Hensyn til Knoglelidelsen kommer han til samme Resultat som Dieterich, d. v. s. der opstaar porotisk Malaci med Porose af compacta og Halisterese, Osteoiddannelse og Forstyrrelser ved Knoglebruskgrænsen.

Knogleregenerationen er mangelfuld (undersøgt ved Costaresection), men Spontanfrakturer heler dog nogenlunde. Mængden af uorganiske Salte i Knoglerne er formindsket, men Forholdet $\frac{\text{CaO}}{\text{P}_2\text{O}_5}$ er uforandret. (3 Hunde).

Til Undersøgelse af D-Vitaminets Indflydelse paa disse Forandringer anvendtes activeret Cholesterinopløsning 2 cm³ hv. a. Dag subc. begyndende lige efter Fistlens Anlæggelse.

Han paaviser derved hos 3 Hunde, at Knogleforandringerne udebliver og hos 1 Hund (med extern Galdeblærefistel) helbredes den indtraadte Malaci.

Aktiveret Cholesterin er saaledes i Stand til at virke saavel profylaktisk som kurativt overfor Knogleforandringerne.

Galdefodring (100 cm³ Oksegalde i Mælk dgl.) giver hos 1 Hund nogen Bedring af Malacien, men ikke Helbredelse.

Düttmann anerkender ganske vist D-Vitaminmanglen ved disse Tilstande, men kun sekundært, primært skulde Aarsagerne ligge i en ved Tab af alkalisk Galde fremkaldt Acidose, som betinger ændret Kalkstofskifte.

Jung er foreløbig den eneste, som arbejder med Dyr, der egner sig til Vitaminundersøgelser, nemlig Rotter, men han finder efter Choledochusligering ingen Kalkmangel i Tænderne selv efter 38 Dages Forløb og kan saaledes ikke bekræfte Teorien om Førstyrrelser i Kalkstofskiftet.

Gennem disse Undersøgelser er der ikke skabt noget Bevis for, at Vitaminresorptionen er nedsat ved Galdemangel i Tarmen, omend Tammann's Arbejde tyder derpaa.

Der er en Mangel ved Eksperimenterne, de er praktisk talt alle udført med Dyr, som ikke egner sig til systematiske Vitaminundersøgelser. —

Spørgsmaalet er nu, hvad ved vi fra anden Side om Vitaminresorptionen og Galde?

Herhjemme har C. E. Bloch allerede 1916 udtalt som sin Mening, at Vitamin A Mangel kunde opstaa ved de Leverlidelser, som gav mangelfuld Fedtresorption — noget han senere (1924) kunde vise, var Tilfældet hos 2 Spædbørn med Hepatitis og acholiske fæces.

C. E. Bloch præciserer i dette sidste Arbejde netop, at Vitamin A Mangel kan opstaa ved manglende Tilførsel af Vitaminet, forøget Forbrug og endelig nedsat Resorption, og han omtaler herunder sin Udtalelse fra 1916 angaaende disse Forhold.

Bloch's Konklusion bliver, at Vitamin A fordøjes og resorberes sammen med Fedtstofferne. Fordøjes Fedtet ikke, optages A-stoffet heller ikke fra Tarmkanalen.

Derimod kan A-stof udmærket resorberes fra det subcutane Væv.

Disse Synspunkter gør Bloch ogsaa gældende overfor A-avitaminose-Symptomerne ved Infantismus intestinalis med Fedtdiarrhoe (1930).

1923 paaviste Blegvad, at Resorptionen af Vitamin A var nedsat paa Grund af Galdemanglen i Tarmen hos en Patient med cancer pancreatis og Occlusionsicterus; hans Xerophthalmi blev først helbredt ved subcutan Injektion af Vitamin A.

Poulsson slutter sig i 1926 ganske til Bloch og Blegvad's Synspunkt, og Hess Thaysen (1932) gør lignende Meninger gældende for D-Vitaminets Vedkommende ved Fedtdiarrhoe.

Det synes dermed vist klinisk, at de fedtopløselige Vitaminers Resorption kan være nedsat ved Galdemangel i Tarmen, men eksperimentelt er Spørgsmaalene, som det ses, endnu uklare og utilfredsstillende løst.

Paa denne Basis paabegyndte jeg mine efterfølgende Undersøgelser.

Under Arbejdets Udførelse er der imidlertid fra amerikansk Side fremkommet nogle faa mindre Publikationer, som tyder paa, at i hvert Fald Vitamin D Resorptionen er nedsat ved Galdemangel i Tarmen.

1931 fremkom Schmidt & Schmidt med det første virkeligt rationelle, eksperimentelle Arbejde om Vitaminresorption ved Galdemangel i Tarmen. (Dette Arbejde er publiceret, før jeg begyndte mine Undersøgelser, men jeg er først blevet opmærksom paa det efter Afslutningen af mine Forsøg.)

Forff. paafører deres Forsøgsrotter en Occlusionsicterus som Følge af Ligering og Overskæring af duct. choledoch.

Da Dyrene ikke levede tilstrækkeligt længe til, at man kunde anvende den præventive Vitaminbestemmelsesmetode til Undersøgelserne, benyttede Forff. den curative Metode. Dyrene blev opereret i første Stadium af Avitaminosis A.

Som Indikator paa Vitaminvirkningen brugtes Kolpokeratose-Metoden.

Undersøgelserne viste, at Icterus alene aldrig gav Kolpokeratose.

Dyrene vejede 110—130 g, naar de sattes i Forsøg; det drejede sig altsaa om store Rotter.

Som Vitamintillæg gaves Levertran pr os eller subcutant. Da Doseringen angives i cm^3 og ikke i Vitamin Enheder, synes det ikke at dreje sig om standardiseret Tran, og det er derfor umuligt at se, hvor stor en Vitamin A Dosis, Dyrene har faaet. Dosis kan godt have været enorm, da der gives indtil $5,0 \text{ cm}^3$ pr Dos. daglig.

Af 13 Dyr med Galdemangel i Tarmen reagerede kun 7 paa det subcutant indgivne Vitamin efter 2—9 Dages Forløb (6 Dyr levede > 1 Uge, 1 Dyr levede < 1 Uge), og af 14 Dyr reagerede kun 6 positivt paa det pr os indgivne Vitamin A efter 2—4 Dages Forløb (3 Dyr levede > 1 Uge, 3 Dyr levede < 1 Uge efter Operationen). 8 Dyr reagerede ikke, men døde efter 3—7 Dages postoperativt Forløb.

Mortaliteten var enorm. Af 68 Dyr, som blev opereret, døde 62 % i Løbet af 2—3 Dage efter Operationen under begyndende avitaminosis A; kun 38 % levede mere end 3 Dage.

Forff. konkluderer, at da 50 % af Dyrene reagerede paa den orale Indgift af Vitamin A, *kan Vitamin A altsaa resorberes trods Galdemanglen i Tarmen*. Mod disse Forsøg kan indvendes adskilligt.

For det første har Forff. ikke sikret sig, at Dyrene ikke havde Galde i Tarmen, da de gav Vitamin-Tillæg. For det andet oplyses intet om Dyrenes Forperiode, og man ved derfor intet om deres Vitamindepoter.

For det tredje har Dosis af Vitamin A som nævnt sandsynligvis været meget høj, og Forsøgene oplyser derfor ikke sikkert, om der ikke alligevel kan have været en nedsat — omend ikke ophævet — Vitaminresorption fra Tarmkanalen.

At Resorptionen har været kompromitteret tyder dog netop det Forhold paa, at Halvdelen af Dyrene ikke reagerer efter oral Indgift af de store Doser Vitamin A.

At det samme Forhold gør sig gældende for den parenterale Indgift kan bero paa mangelfuld Resorption fra det subcutane Væv af den tyktflydende Olie.

1932 viste Greaves & Schmidt, at 2 Galdefistelhunde (Cholechochocostomi) kom i negativ Calcium-Phosphor Balance efter Fistlens Anlæggelse, men at dette kunde hæves ved subcutan Tilførsel af $0,5 \text{ cm}^3$ Ergosterol dgl.

De mener derfor, at den negative Balance skyldes *mangelfuld Vitamin D Resorption paa Grund af Galdemanglen*.

1933 anlagde Greaves & Schmidt som de første en intern Galdefistel paa Rotter. Da Rotten ingen Galdeblære har, er Dannelsen af en extern Fistel en vanskelig Sag. Forff. planterede derfor choledochus i Colon, men havde Besvær med Galdepassagen og maatte af 63 opererede Dyr udskyde 42, fordi de i kortere eller længere Tid efter Operationen viste Icterus.

Af de resterende 21 levede kun 15 tilstrækkeligt længe til Forsøgenes Udførelse.

Dyrene kom — som Hundene i forrige Arbejde — i negativ Calcium-Phosphor Balance, et Forhold som Indgift af Viosterol pr os ikke kunde ændre, hvorimod Viosterol tilført parenteralt gav positiv Balance.

Indgift af Viosterol og Desoxycholsyre pr os (1 mg pr. Gram Føde) havde samme Virkning som Viosterol parenteralt, hvorfor Forff. slutter, *at Vitamin D-Resorptionen er nedsat under de givne Forsøgsbetingelser, og at Desoxycholsyre er af afgørende Betydning for Vitaminresorptionen.*

Den nedsatte Vitamin D-Resorption ved Occlusionsicterus hos Rotter behandler Greaves & Schmidt i endnu et Arbejde (1934) og bekræfter det tidligere fundne.

Samme Aar undersøger Greaves & Schmidt Carotinresorptionen ved Galdemangel i Tarmen med Kolpokeratose-Metoden som Indikator (saavel ved Occlusionsicterus som ved intern Galdefistel hos Rotter). De finder *ingen Udnyttelse af Carotinet hverken ved oral eller parenteral Tilførsel til Icterusdyrene*, hvorfor de antager, at Leveren under de givne Forhold har været saa kompromitteret i sin Funktion, at en Omdannelse af Carotinet til Vitamin A ikke har kunnet finde Sted. At en saadan Omdannelse af Carotin dog kan finde Sted trods betydelig Leverdestruktion, viser Forff. paa phosphor- og chloroformforgiftede Hunde.

Ved Indgift af Carotin til Rotter med intern Galdefistel reagerede kun 14 af 26 Dyr positivt ved parenteral Tilførsel efter 1—5 Dage, og kun 1 af 35 Rotter positivt efter oral Indgift.

Af 7 Dyr, som fik Levertran oralt, reagerede 4 positivt, mens 3 ikke reagerede.

Af 19 Rotter med Galdefistel, som fik Carotin pr os + Natrium-desoxycholat eller Natriumglycodesoxycholat døde 11 før 3. Dag efter Operationen. Resten reagerede paa det indgivne Carotin.

Dette tyder paa, at *Desoxycholsyren ogsaa for Carotinets Vedkommende er af afgørende Betydning for Resorptionen*. Det drejer sig kun om en kort Meddelelse af Resultaterne, og Bedømmelsen af Undersøgelserne vanskeliggøres selvsagt herved.

Desoxycholsyrens Betydning for Vitaminresorptionen belyses forøvrigt yderligere gennem Euler & Klussmann's (1933) Paavisning af, at Carotin og Carotinoider bringes i ægte Opløsning af galdesure Salte, bedst ved at de smeltes sammen og derpaa opløses i Alkali.

Desoxycholsyren virker her bedre end Cholsyre. Carotinet er i Stand til med betydelig Kraft at diffundere gennem en Svinetarmslimhinde fra en Opløsning i galdesure Salte ud i en svagt alkalisk Opløsning.

I Leveren fraspaltes Carotinet igen.

Sandsynligvis staar vi ogsaa for Vitaminernes Vedkommende her overfor Wielands Choleinsyreprincip.

Schmidt & Schmidt kunde 1931 som nævnt ikke ved Occlusionsicterus alene fremkalde Kolpokeratose hos Forsøgsrotter.

Dette Forhold bekræftes 1934 af Greaves & Schmidt i et Arbejde over Occlusionsicterus Indflydelse paa visse Sider af Genitalfunktionen hos Rotter.

Der ses ved dagligt Vaginalskrab ingen Forandring i Vaginalcyklus.

Derimod findes hos Rotter, som er opereret (Choledochusligering — Gennemskæring) paa forskellige Tidspunkter af Graviditeten, at de Dyr, som er opereret i Løbet af de første 10 Graviditetsdage, ikke kan føre Graviditeten igennem til normal Fødsel, men derimod giver Fosterdød og -resorption.

Sker Operationen senere, kan Graviditeten afsluttes med Fødsel af undervægtige og icteriske Unger.

Forff. gaar ikke nærmere ind paa Aarsagen til de fundne Resultater, hvilket maa undre i Betragtning af deres tidligere Arbejder.

Naar man sammenholder Iagttagelsen af Fosterresorption med den Kendsgerning, at saavel Mangel paa Vitamin A som Vitamin E har Indflydelse paa Genitalfunktionen, og begge disse Vitaminer tilmed er fedtopløselige, er det vel ikke usandsynligt, at Aarsagen til det iagttagne Forhold kunde søges i en Forstyrrelse af Vitaminstofskiftet (nedsat Resorption). Mangel paa Vitamin A kan give Foster-

resorption trods sufficient Vitamin E Indgift (Sure 1928), og den for Vitamin E Mangel karakteristiske Virkning paa Graviditeten er netop Fosterresorption (Evans & Burr 1927).

At ingen af de øvrige kendte Vitamin A Mangel Symptomer udvikler sig, kunde bero paa, at det i Følge Sagens Natur drejer sig om voksne Dyr (Vægt f. Eks. 230 g), hvis Vitamindepoter man forøvrigt ikke kender.

EGNE UNDERSØGELSER

I. ALMINDELIG TEKNIK

a) *Dyremateriale og Staldforhold.*

Til alle Forsøgsrækker i denne Afhandling er benyttet Albino-Rotter af en Stamme, som er avlet paa Statens Vitamin-Laboratorium. Gudjonsson har i forskellige Arbejder (1930) nærmere redegjort herfor og for Betydningen af, at Dyrene gennem Generationer har været holdt paa den samme ensartede Basalkost — Fødeblanding 4., hvorved de gøres særlig egnede til Vitamin A-undersøgelser, idet deres Depoter af Vitamin A er passende smaa.

Forsøgsdyrene sættes i Reglen paa Forsøg 4 Uger gamle, idet hvert Dyr anbringes for sig i et Staaltraadsbur, hvis Bund har saa vide Masker, at Fæces og Urin med Lethed passerer ned i den underliggende Træbakke med Savsmuld, over hvilken Buret er hævet paa ca. 10 cm høje Ben. Man undgaar herved Koprophagi, som kan være til stor Gene ved Vitaminundersøgelser (særlig Vitamin B-undersøgelse).

Dyrene er holdt i Rum med konstant Temperatur, ca. 23° C. og i diffust Dagslys.

For Udviklingen af en Rachitis har det vist sig af Betydning, at Dyrene ikke udsættes for Lyset i for høj Grad, og i Forsøgsrækkerne med Rachitisdyr har der derfor været fuldstændig Mørke i Rummet.

For at de forskellige Forsøgsresultater kan blive saa ensartede og sammenlignelige som muligt har jeg bestræbt mig paa indenfor hver Forsøgsrække at anvende Dyr inden for samme Kuld. Det har paa Grund af Vanskeligheder med Dyreavl i forskellige Perioder og Ønsket om at have saa mange Individer som muligt i hver Forsøgsrække ikke altid været muligt at overholde dette strengt, men ved hver Forsøgsrække er der nærmere redegjort for disse Forhold.

I en Del Forsøgsrækker har jeg anvendt næsten eller fuldt udviklede Dyr, hvor dette uden Skade for Forsøgsresultatet har kunnet

lade sig gøre. Det gælder saaledes nogle af Undersøgelserne over Forløbet af Occlusionsicterus hos Dyr paa Fødeblanding 4 og Undersøgelserne over de toxiske Virkninger af conc. Vitamin D Præparat hos Dyr med Choledochusspærring.

Ved Undersøgelserne over Fedtresorptionen ved Choledochusspærring er anvendt Stofskiftebure af den almindelige Form, som tillader Opsamling af Urin og Fæces hver for sig.

Det spildte Foder er omhyggeligt opsamlet, og vejjet, men Bestemmelsen af den indtagne Føde er ikke gjort nøjagtigere end svarende til hele Gram.

Reglen har været, at alle Dyr vejes 1 Gang ugentlig, men i en Del Forsøg, særligt Vitamin D Intoxicationsforsøgene og Undersøgelserne over Indgift af Vitamin A og Carotin til Dyr, der er opereret under en manifest Avitaminosis A, har det været nødvendigt at veje hyppigere, oftest hver anden Dag.

De anvendte Fødeblandinger er givet Dyrene i Glasskaale med skraa Sider, saaledes at Aabningen foroven er en Del mindre end Skaalenes Bundflader, hvorved Forurening af Føden med Fæces og Urin i betydelig Grad vanskeliggøres; derimod kan man ikke hindre Dyrene i at spilde, idet Rotterne æder ved at fatte Føden med Forpoterne og herved fører den op af Skaalen.

Der er givet Føde og Vand ad libitum, Vandbeholderen er »selvfylgende« og kun Munden rager ned i Buret, mens selve Beholderen er ophængt paa Burets Udside.

b) Fødeblandinger.

De anvendte Fødeblandinger har været:

1) Normal Avlsdyrkost, Fødeblanding 4 (Gudjonsson 1930), en Kost der er sufficient i enhver Henseende, men som kun indeholder ringe Mængder Vitamin A, hvorved Dyrene som nævnt bliver særligt egnede til Vitamin A Undersøgelser.

Fødeblanding 4.

Skummetmælks Pulver	30 %
Rismel	40 %
Autolyseret Overgær	15 %
Kokusolie + Levertran (0,3 %)	15 %

2) *Fødeblanding 11.*

Vitamin A fri Kost.

Kasein (Vitamin A fri)	200 Dele
Saltblanding	50 —
Iltet Svinefedt	150 —
Risstivelse	550 —
Gær (autolyseret, tørret)	150 —

Den anvendte *Saltblanding er McCollums Nr. 185.*

NaCl	10,38 g
MgSO ₄	32,70 -
Surt Natriumphosphat (NaH ₂ PO ₄ , H ₂ O)	20,82 -
— Kaliumphosphat (K ₂ HPO ₄)	57,24 -
Calciumphosphat (Ca(H ₂ PO ₄) ₂ , H ₂ O)	32,40 -
Calciumlactat	78,00 -
Ferricitrat	7,08 -

3) *McCollums rachitogene Kost Nr. 3143*, en fosforfattig, calciumrig Kost, hvis Vitamin A Indhold hovedsagelig er Carotin (Majs) og i Mængde er suboptimal. (Carotin = Provitamin A, som i Leveren omdannes til Vitamin A.)

Hel Hvede	33 %
Hel Majs	33 %
Gelatine	15 %
Hvede Gluten	15 %
NaCl	1 %
CaCO ₃	3 %

c) *Vitaminpræparater.*

Ved Undersøgelserne over Resorptionen af Vitamin A og Carotin er for A. Stoffets Vedkommende benyttet en af Statens Vitamin-Laboratorium standardiseret Tran, som har været den samme i alle Forsøgene. 1 effektiv, curativ Rottedosis Vitamin A = 2 mg Tran. Som Fortyndingsmiddel for Trannen er anvendt Jordnøddolie, som ved talrige Kontrollforsøg har vist sig ikke at indeholde Vitamin A i paaviselige Mængder.

Carotin er Provitamin A, et rødgult Farvestof, som syntetiseres af Planter og biologisk har Vitamin A Virkning, idet det i Leveren omdannes til Vitamin A, men som paa forskellig Maade adskiller sig fra Vitaminet, bl. a. ved sit Absorptionsspektrum. Stoffet er fedt-opløseligt.

Det benyttede Carotinpræparat er internationalt Carotin, opløst i Jordnødolie og ligeledes standardiseret, saaledes at 1 effektiv, curativ Rottedosis svarer til 2 γ Carotin.

Som Vitamin D Kilde er benyttet et Præparat, der er stillet til Raadighed af Medicinalfabrikken »Ferrosan« og af denne benævnt Ultranol. Det bestaar af ultraviolet bestraalet Ergosterol opløst i Jordnødolie, saaledes at 1 g Ultranol indeholder 5000 internationale Enheder Vitamin D = 25000 danske Enheder Vitamin D.

Som Fortyndingsmiddel for denne Opløsning er ligeledes anvendt Jordnødolie, der til Injektionsforsøgene har været steril; Jordnødolie har i sig selv ingen paaviselig Vitamin D Virkning.

Ved Injektionsforsøgene med Vitamin A + Vitamin D er benyttet »Ferrosans« Præparat Decamin (Helleflynderlevertran) fortyndet med Jordnødolie i passende Forhold.

Ved Intoxicationsforsøgene med Vitamin D er i nogle enkelte Forsøgsrækker anvendt det rene Vitamin D fremstillet af Windaus i Göttingen, men forøvrigt er benyttet et særligt af »Ferrosan« fremstillet concentreret Vitamin D Præparat, dels alene, dels sammen med det rene Vitamin D, dette sidste af Grunde, som senere vil blive omtalt.

Alle Tillæg er givet med Pipette pr. os eller injiceret i nates, subcutant.

Den benyttede Desoxycholsyre er fremstillet af »Fraenkel & Landau«, Berlin.

d) *Operationsteknik.*

Alle de opererede Dyr er behandlet ganske ensartet efter en bestemt operativ Teknik.

Formaalet har været at fremkalde en Occlusionsicterus ved en komplet og saa vidt mulig gennem længere Tid sikker Choledochus-spærring. Jeg har derfor ikke ment det tilstrækkeligt ved Operationen at ligere choledochus, men er gaaet frem paa følgende Maade:

Dyrene er blevet narkotiseret med Æther, først i en Æther-exsiccator, af hvilken de hastigt optages, saa snart de falder, og den primære Narkose saaledes er indtraadt. Narkosen holdes herefter vedlige, idet Dyrets Hoved anbringes i et Cylinderglas, i hvis Bund der findes en æthervædet Vattampon. Ved at føre Cylinderglasset frem og tilbage og derved blotte større eller mindre Dele af Dyrets Hoved, reguleres Narkosedybden med stor Lethed.

Dyret anbringes paa Ryggen paa en Korkplade, og alle 4 Extremiteter fikseres i strakt Stilling ved Hjælp af tynde Gummibaand til Naale, som stikkes fast i Korkpladen.

Pelsen paa Abdomen afklippes med Saks, og der jodes med en ca. 5 % Jodtinktur. Abdomen aabnes i Midtlinien fra proc. ensif. ca 3 cm ned, idet først Huden, dernæst Resten af Bugvæggen gennemklippes. Naar man holder sig nøjagtigt i Midtlinien, kan dette ske uden Blødning.

Med en Pincet skydes Leveren til Vejrs, duodenum fattes lige til højre for pylorus og føres frem i Saaret, hvorved d. choledochus spændes og præsenterer sig ret tydeligt, saaledes at man kan isolere den med Sonde fra de ledsagende Kar (se Fig. 1).

Choledochus liggeres nu dobbelt med Silke og gennemklippes, hvorved der fremkommer en ret betydelig Diastase mellem Stumperne.

Duodenum reponeres, Omentet føres hen over Operationsstedet, og Bugvæggen lukkes i 2 Etager med Silkeknudesuturer, der lades urørt under hele det postoperative Forløb.

At man trods denne Teknik ikke kan være fuldstændig sikker paa en komplet Choledochusspærring under hele Forsøget, vil senere blive omtalt. Der kan komme Perforation fra den dilaterede choledochus til Tarmkanalen.

Ved en Del Operationer er anvendt omhyggelig steril Afdækning, men dette har senere vist sig at være unødvendigt, hvorfor man ved en Del af de sidste Operationer har undladt at afdække; der er ikke i noget Tilfælde iagttaget Infektion, som kunde skyldes Indgrebet.

De benyttede Instrumenter er steriliseret ved Kogning mellem hver Operation, og der er anvendt omhyggelig Haandvask med Neglebørste, Sæbe og Sprit.

Orla Vadsten.

Operationen tager med nogen Øvelse ca. 8 Minutter, hvoraf det intraperitoneale Arbejde næppe tager mere end 2—3 Minutter.

Umiddelbart efter Indgrebets Afslutning er Dyret vaagent. Man har forsøgt ved en Del Operationer at anbringe Dyret i nogen Tid i Termostat ved 37° , men ikke set nogen gunstig Effekt heraf. Dyrene er derfor straks anbragt i Stalden efter Indgrebet og synes egentlig ganske uafficeret af Operationen.

Ved Undersøgelser over Narkosens og selve det operative Indgrebs Indflydelse paa Vitaminresorptionen er man gaaet frem paa samme Maade; duodenum er ført frem i Saaret som til Choledochusligering, men selve Ligeringen er blot ikke foretaget. Man har sørget for, at Indgrebet i det hele har været af samme Varighed som det nys beskrevne.

Til Iagttagelse af Icterus opsamles Urinen paa et Stykke Filtrepapir, som anbringes under Burene, og paa hvilket man bekvemt kan udføre Gmelins Reaktion.

Til Bestemmelse af Galdefarvestofindholdet i fæces er opsamlet friske fæces, som ikke er forurenset med galdefarvestofholdig Urin. De gnides ud i en mættet Sublimatopløsning og henstaar i Termostat i 24 Timer (37°). Ved positiv Reaktion ses makro- og mikroskopisk svag Rosafarve af Fæcespartiklerne; normale Kontrollfæces er anvendt i alle Tilfælde.

e) *Histologisk Teknik.*

Ved Fremstillingen af de histologiske Præparater har man anvendt en Teknik, der svarer til den overalt almindeligt benyttede til Paraffinsnit:

- 1) Fixering af Vævet i Formolalkohol 10 % i 24 T.
- 2) Afvanding i 96 % Alkohol i 24 T.
- 3) Absolut Alkohol i 24 T. (skiftes 2 Gange).
- 4) Xylol til Klarhed.
- 5) Vævet lægges i Paraffinovnen 4—6 Timer (Paraf. Smeltepunkt $54-56^{\circ}$).

- 6) Indstøbning.
- 7) Paraffinsnittene er i Reglen skaaret 8μ .
- 8) Afparaffinering.
- 9) Behandling i absolut Alkohol i nogle Min.
- 10) 96 % Alkohol i nogle Min.
- 11) Rindende Vand.
- 12) Til Farvning er anvendt Hæmatoxylin-Eosin og Differentiering i Saltsyre-Alkohol.

Til Fremstilling af Knoglepræparater har jeg benyttet Afkalkning i 3 % Salpetersyre.

Præparater, som viser Resultatet af Vitamin D Intoxication ved Kalkophobning i forskellige indre Organer, er farvet efter en Metode, der ganske svarer til Sølvnitratimprægnering af Knoglesnit og til Efterfarvning er benyttet Kernechtrot (»Bayer«).

f) *Fedtanalyser.*

Ved Bestemmelsen af Fedt i fæces har jeg anvendt en Metode, der er angivet af Kumagava & Suto (1908).

Den simple Ætherekstraktion er utilstrækkelig, idet man for det første faar 12—17 % for lidt Fedt ekstraheret i Sammenligning med Kumagava-Suto's Metode, for det andet i Ekstraktet faar 4—12 % Forureninger, som flygtige, fede Syrer, Mælkesyre, Cholesterin, Koprosterin og andre ikke-forsæbbare Substanser, Cholalsyre, Lecithin, Phosphatider — Fejlkilder, der er paavist af Kumagava & Suto og Inaba (1908).

Kumagava & Suto's Forsæbningsmetode, der her er anvendt efter Hans Lohrisch, har som Hovedprincip en fuldstændig Forsæbning af Fedtstofferne i Natronlud, Fraspaltning af Fedtsyrerne ved Hjælp af en stærk Mineralsyre og Extraction af Fedtsyrerne med Æther.

Ved Afdampning af Ætheren og gentagen Opløsning i Petroleumsæther opnaar man at fraskille Mælkesyre og ret store Mængder Farvestoffer.

De flygtige Fedtsyrer fjernes ved Vadsk med varmt Vand, og disse kan nu bestemmes ved Titring af Vadskevandet med $\frac{1}{10}$ n. NaOH og Phenolphthalein som Indikator.

Det har ikke været muligt at paavise Tilstedeværelsen af flygtige Fedtsyrer i de udførte Analyser.

Cholesterin og Koprosterin, Lecithin og andre uforsæbelige Substanser fjernes ved, at man benytter sig af disse Stoffers Uforsæbelighed, og ved at frigøre Fedtsyrerne paa ny med en stærk Mineral-syre og derpaa udryste med Æther faas disse kvantitativt, idet man endelig til Slut kan fjerne Cholsyren ved at ryste med Barytvand.

Man har nu endelig Fæcesfedtets virkelige Vægt som Fedtsyrer.

Analysens Udførelse:

Fæces er opsamlet i Forsøgsperioden i Stofskiftebure, der som nævnt tillader Isolering af fæces, Urin og spildt Føde.

Fæces henstilles i Varmeskab ved 40°, indtil konstant Vægt, pulveriseres i Morter, vejes og koges med 30 cm³ 20 % Natronlud til fuldstændig Forsæbning (i Reglen 2—3 Timer før alt er destrueret, der bliver i hvert Fald kun en yderst sparsom Celluloserest tilbage).

I en Skilletragt gøres Blandingen sur med ca. 40 cm³ 20 % Salt-syre under samtidig Afkøling under Vandhane. Der opstaar herunder en Udfældning. Skilletragts Indhold rystes nu med 70 cm³ Æther, der skiller sig godt fra den underliggende Vædske; paa Grænsefladen samler der sig et tyndt Lag af Udfældningen.

Den brunligt farvede Æther hældes fra, Skilletragten skylles med 5—10 cm³ Æther 2 Gange, og dette tilblandes den første Ætherportion. Bundfaldet i Tragten opløses i varm n. Natronlud og varmes i Bægerglas paa Vandbad 10—15 Min. En lille Rest forbliver dog endnu uopløst. Denne alkaliske Opløsning rystes i Skilletragt med 30 cm³ Æther, hvorpaa den stærkt saltsure Vædske fra første Rystning tilsættes, og hele Blandingen rystes paa ny op, hvorved Reaktionen bliver sur, og eventuel tilstedeværende Fedtsyrer gaar kvantitativt over i Ætheren.

De to Ætherekstrakter forenes, afdampes, Resten opløses paa ny i Æther, filtreres, afdampes og det tilbageblevne tørres ved 50° i nogle Timer.

Til dette varme Ekstrakt sættes Petroleumsæther, 20—30 cm³ og ved let Rystning kommer der nu en mælket Plumring af Vædsken. Glasset tildækkes og bliver staaende et Par Timer, eventuelt til næste Dag, hvorved den emulsionsagtige Plumring bundfældes.

Petroleumsætheren kan hældes fra, filtreres, afdampes og Resten tørres ved 50° til Vægtkonstans.

De flygtige Fedtsyrer fjernes af det samlede Ætherekstrakt paa den tidligere beskrevne Maade.

Ved Fjernelsen af Koprosterin, Cholesterin o. a. uforsæbelige Substanter gaar man frem paa følgende Maade:

Det samlede Ætherekstrakt opløses i Petroleumsæther, og der tilsættes 10 cm^3 abs. alkoholisk $\frac{1}{5}$ n. Kalilud og 10 cm^3 dest. Vand. Ved Omrystning af den klare Opløsning skilles Alkohol og Petroleumsæther fuldstændig glat. Den alkoholiske Sæbeopløsning skilles fra, afdampes, opløses i Vand og gøres sur med fortyndet Svovlsyre, hvorved Fedtsyrerne paa ny frigøres af Sæberne, og de fjernes nu kvantitativt ved Ætherudrystning.

Efter Afdampning af Ætheren rystes Resten under Opvarmning med Barytvand, hvorved dannes Barytsæber og cholalsur Baryt, hvilket sidste fjernes ved Filtrering.

Sæberne tilsættes fortyndet H_2SO_4 , hvorved Fedtsyrerne frigøres paa ny. De udrystes med Æther, Æther afdampes, Resten tørres i Varmeskab og Exsiccator til Vægtkonstans, og ved Vejning finder man nu Mængden af Fæcesfedt som Fedtsyrer.

Den benyttede Æther har været destilleret og filtreret.

g) Bestemmelse af Vitamin A i Væv.

Hertil benyttes Moore's Prøve (1930) med ringe Modifikation, og Vitaminbestemmelserne er udført paa Levervæv.

Den frisk udtagne Lever mases i Morter med det dobbelte Rumfang KOH.

Henstand til alt Væv er faldet hen, og Forsæbningen er foregaaet; hertil er i Reglen medgaaet 5 Dage. Glassene har været fyldt med Kvælstof, omhyggeligt tilproppet og anbragt i Mørke.

Ekstraktion i Skilletragt med peroxydfri Æther, som er fremstillet ved Redestillering af Handelsvaren og paafølgende Opbevaring over Ferroammoniumsulfat og CaCO_3 . Jævnlig Omrystning. For Peroxyd er prøvet med 2 cm^3 10 % NH_4SCN + et Par Kry-

staller Ferroammoniumsulfat, et Reagens, der, hvis Ætheren er peroxydholdig, giver en rød Farvereaktion.

Ætherekstraktet vadskes gentagne Gange med dest. Vand og tørres i 24 T. over vandfrit Na_2SO_4 . Ætheren inddampes paa Vandbad til ca. $\frac{1}{8}$ Rumfang.

Under gradvis Formindskelse af Trykket indtil Vacuum dampes den sidste Rest Æther af ved Stuetemperatur, hvorpaa man tilleder Kulsyre, opløser Resten (Olie) i 2 cm_3 Chloroform.

Reaktionen for Vitamin A anstilles med Antimontrichlorid-Reagens (30 g krystal. SbCl_3 til 100 g ren Chloroform).

Ved Tilstedeværelsen af Vitamin A faas en smuk blaa Farve, som imidlertid i Løbet af faa Minutter taber sig igen (Carr & Price 1926).

Der er ikke udført kvantitative Bestemmelser i Lovibond-Tintometer eller ved spektrofotometriske Undersøgelser.

h) *Vaginalsekretundersøgelser.*

Tekniken ved disse Undersøgelser er simpelthen den, at man med en flad Metalsonde, som indføres i Vagina, med et fast Tag afskraber de overfladiske delvis afstødte Vaginalceller, udnider det fjernede paa et Objektglas, farver uden forudgaaende Fixering med 2 % Methylenblaatopløsning og mikroskoperer.

Ved Bedømmelsen af Præparaterne er der kun taget Hensyn til to Faser i Vaginalcyclus: Oestrus og Dioestrus.

Ved Oestrus forstaas den Fase, hvor det afskrabede udelukkende bestaar af forhornede, kærneløse Epithelceller. Alle øvrige Faser er samlet under Betegnelsen Dioestrus, idet det for det foreliggende Emne er uden Betydning nærmere at uddifferentiere denne Fase i Underafdelinger.

Saa snart der optræder Slimtraade, Leucocyter, kærneholdige Epithelier i Vaginalskrabet, er derfor Betegnelsen Dioestrus benyttet.

Vaginalskrabet er udført daglig, saasnart Vagina var aaben.

i) *Røntgenundersøgelser.*

Disse Undersøgelser er foretaget paa Statens Vitamin-Laboratorium med dettes Røntgenapparat, der særlig er beregnet paa Rachitisundersøgelser.

Apparatet er et Wapplers Dentalapparat. Eksponeringstid $\frac{1}{4}$ Sekund. Focusafstand 15 cm. Rørets Belastning 15 Milliampère og dets Spænding ca. 50 Kilovolt.

De anvendte Film har været Agfa eller Kodak Tandfilm.

Dyrene er ikke narkotiseret, men anbragt i en særlig dertil konstrueret Træske med Aabninger til Snude, Hale og venstre Under-ekstremitet; denne sidste fixeres med Gummibaand til en vandret-siddende Sidevinge paa Esken, paa hvilken Røntgenfilmen bekvemt kan' anbringes.

Andre Steder anvendes ofte Narkose ved Røntgenfotograferingen, men Mortaliteten herved angives til ca. 2 %. Fordelen ved den beskrevne Metode er saaledes indlysende.

Alle Røntgenundersøgelserne er foretaget paa venstre Knæleds-region, og Tibiaepifysens Bredde er benyttet som Maal for Rachitis-graden.

Schultzer har 1931 og 1933 udførligt omtalt Tekniken ved Rachitisbestemmelser paa Statens Vitamin-Laboratorium.

Der anvendes følgende Gradsbetegnelser:

÷ betegner »ikke Rachitis«.

(+) betegner lige begyndende, svag Rachitis.

+++ betegner sværeste Grad af Rachitis, hvor Tibiaepifysen er ca. 3—4 mm bred.

+ og ++ ligger mellem (+) og +++ og bestemmes skønsmæssigt og rutinemæssigt.

k) *Sektionsteknik.*

Der er foretaget Sektion af alle Dyr, der er benyttet til Forsøg i denne Afhandling.

Under Sektionen spændes Dyrene ud paa Ryggen paa en Korkplade ved Hjælp af Naale, der fixerer de 4 Ekstremiteter i strakt Stilling til Pladen.

Abdomen opklippes i Midtlinien, Sternum fjernes, Bløddelene paa Halsens Forside kuperes og Mandiblen gennemklippes mellem de to Fortænder.

Tungen drages frem og inspiceres. Spytkirtlerne fjernes, og Lunger og Hjerter udtages til nærmere Undersøgelse; i Abdomen inspiceres hvert Organ for sig; særlig Vægt er der lagt paa Operationsstedet og dets Omgivelser.

De afledende Urinveje opklippes med Henblik paa tilstedeværende Cystopyelitis eller Concrementer.

Til Slut inspiceres Øret med Henblik paa suppurative Processer her og i proc. mast. ved Avitaminosis A.

Man har systematisk undersøgt alle Dyr paa denne Maade, selv om det ikke senere bliver beskrevet detaillert i hvert enkelt Tilfælde.

OCCLUSIONSICTERUS HOS ROTTER
PAA FØDEBLANDING 4

2) OCCLUSIONSICTERUS HOS ROTTER PAA FØDEBLANDING 4

Hvis man — som Arbejdshypothese — foreløbig gaar ud fra, at Rotter med Occlusionsicterus, d. v. s. Galdemangel i Tarmen, ikke er i Stand til at resorbere de fedtopløselige Vitaminer A og D, maa man a priori vente, at hvis man paafører Rotter en total Occlusionsicterus og holder dem paa normal Avlsdyrkost (Fødebl. 4), vil Dyrene under det postoperative Forløb vise et eller flere af de for de paagældende Avitaminoser karakteristiske Symptomer, d. v. s. Xerophthalmi, Vægtstandsning — Vægttab, Infektioner, Concrementer i Urinvejene og (eller) Rachitis.

Forsøg 1.

For at undersøge Forløbet af en total Occlusionsicterus hos Albino-Rotter paa normal Avlsdyrkost (Fødebl. 4-Gudjonsson) udtages 4 tilfældig valgte voksne Rotter, R 1—4.

R 1—3

opereres

d. 10/1 1933, mens R4 tjener som uopereret Kontrolldyr.

Operationen udføres som beskrevet i forrige Afsnit, og 12 Timer efter iagttages stærk icterisk Farvning af Urinen og Ørerne.

Dels ved kliniske Iagttagelser, dels ved hyppige Vejninger kontrolleres nu Dyrenes postoperative Tilstand, og ved regelmæssige Prøver paa Urin og fæces som tidligere beskrevet kontrolleres Forløbet af Icterus.

Af Vægtkurverne ses hos R1 et meget betydeligt Vægttab — 90 g — i Løbet af 1ste Uge, men derefter kommer der hastig Vægtstigning, i Løbet af 3 Uger ca. 70 g, og der er fuldstændig Velbefindende.

Ved talrige Vejninger af Foderet viser det sig, at Dyret æder gennemsnitlig lige saa meget, som det uopererede Kontrolldyr, men til Trods herfor begynder Vægten atter at aftage, efterhaanden bliver

Pelsen strittende, Haarene løse, og Dyret bliver sløjt; der er en Del Hudkløe; den falder yderligere af, og 53 Dage efter Operationen findes den død i Buret.

Forinden har man d. 24/2 33 foretaget Røntgenfotografering, som ved Sammenligning med Fotografiet af Kontrolldyret ikke viser Tegn paa Rachitis, Knogleatrofi eller Spontanfracturer.

Ved *Sektion* d. 4/3 33 findes Ernæringen god. + Icterus. Ingen ydre Tegn paa Avitaminose. I Lungerne spredte Pneumonier. Ringe galdefarvet Ascites.

I Leveren, der er af normal Størrelse, ses en Del uregelmæssige til Dels sammenflydende gullige Partier, som allerede var iagttaget under Operationen. D. chol. dilateret, blyantstyk, indeholdende plumret Galde; en Del faste Adhæreencer fra Operationsstedet til Omgivelserne.

I de øvrige Organer intet abn. Intet Tegn paa hæmorrhagisk Diathese.

R2 lever 9 Dage efter Operationen. De sidste Dage er Icterus praktisk talt svundet; Resultatet af Sublimatprøve paa fæces er tvivlsomt, klinisk ses iøvrigt kun ringe postoperativt Vægttab.

Da man formoder en Gendannelse af Forbindelsen Galdeveje—Tarm, dræbes Dyret; men ved *Sektionen* lykkes det ikke med Sikkerhed at paavise noget saadant, idet den dilaterede D. chol. er fastloddet til duodenum af faste Omentadhæreencer, saa Forholdene er vanskelige at overse. Iøvrigt findes naturlige Forhold.

Forløbet af Icterus og øvrige postoperative Symptomer adskiller sig hos R3 ikke fra det beskrevne.

Der er et udtalt postoperativt Vægttab i 1ste Uge, men derefter paa ny jævn Stigning til det tidligere Niveau. De sidste Dage slojer Dyret af, og 36 Dage efter Operationen findes den død i Buret.

Ved *Sektionen* findes choledoch. dilateret til Hasselnødstørrelse af plumret Galde. Stærke Adhæreencer til Omgivelserne. Herudover findes intet makroskopisk abnormt. Intet Tegn paa Avitaminose eller hæmorrhagisk Diathese.

Hos *Kontrolldyret* ses hverken klinisk eller ved *Sektion* noget abnormt. Vægtkurven holder sig bortset fra det omtalte, hos alle Dyr i et Niveau omkring 200 g med lige store Udsving til begge Sider.

Forsøg 2.

Vi har nu hos et Par Dyr iagttaget Forløbet af en chron. Occlusionsicterus hos udvoksede ældre Forsøgsrotter. For at se, om dette skulde ændre sig hos yngre Dyr, sættes 5 ikke udvoksede Rotter af samme Kuld paa Fødebl. 4 (R5—R9 incl.). R 9 fungerer som uopereret Kontrolldyr, mens *de øvrige Dyr* opereres efter den beskrevne Teknik.

Som før iagttages 12 T. efter Operationen hos alle Dyr Icterus af Ører og Poter og stærkt icterisk Urin, som giver kraftig + Gmelin-Reaktion.

Af Vægtkurverne fremgaar det, at der i 1ste Uge efter Operationen ses et ringe postoperativt Fald eller en Standsning i Vægten, men herefter begynder Dyrene atter at tage paa i Vægt og forholder sig egentlig ganske som Kontrolldyret, er livlige, æder gnsst. lige saa meget som Kontrollen, og først de sidste Dage sløjer de af, bliver sløve med langsomme Bevægelser, strittende Pels og Dyspnoe.

Der er foretaget *Røntgenfotografering* for at konstatere, om man muligvis kunde iagttage rachitiske Forandringer eller Knogleatrofi, men dette er i intet Tilfælde blevet paavist. Epifyserne er lukket.

Ved *Sektion* findes hos de opererede Dyr Operationsstedet ganske typisk forandret. D. chol. er dilateret, ofte meget stærkt (til Tommelfingertykkelse), indeholdende klar eller mere plumret og tyk Galde. Fra choledoch. til de omgivende Organer, Ventriclen, duodenum, Tyndtarmsslynger og Leverens Underflade er iagttaget faste Adhæreencer, i hvis Dannelse Omentet i væsentlig Grad deltager.

Af specielle Forhold er fundet: alle Dyr icteriske. Leveren granuleret i større eller mindre Grad som Udtryk for en biliær Cirrhose i 3 Tilfælde (R5, R6, R7).

Hos R6 staar der flere cm³ flydende Blod i Pleurahulerne, hvilket maa antages at være Udtryk for en hæmorrhagisk Diathese paa cholemisk Basis, men iøvrigt findes intet abnormt, specielt intet Tegn paa Avitaminose.

Den postoperative Levetid har været henholdsvis 119, 67, 83 og 6 Dage.

Hos Kontrolldyret ses ved Sektion naturlige Forhold.

Forsøg 3.

Forsøget gentages med 5 Rotteunger (R10—R14), af samme Kuld f. 1/3 33, som ligeledes under hele Forsøget ernæres med Fødeblanding 4.

R14 er uopereret Kontrol dyr. De *ovrige Dyr* opereres 13,5 1933. (R11 dør i Narkosen efter faa Respirationer).

Som beskrevet optræder der synlig Icterus og icterisk farvet Urin 12 T. efter Operationen, og man iagttager nu Dyrene i den kommende Tid.

Det postoperative Forløb adskiller sig ikke fra det tidligere beskrevne. R12 viser dog ikke Vægtstandsning eller Vægttab i 1ste Uge efter Operationen, men Vægtkurven stiger jævnt. Kurverne forløber i det store og hele som Kontrol dyrets. R10 og R12 viser Vægttab i sidste 2 Uger.

Der er fuldkommen Velbefindende under hele Forløbet med Undtagelse af den sidste Uges Tid, hvor Dyrene lidt efter lidt slojer af.

Vejning af Føden viser, at de æder gnsst. lige saa meget som Kontrol dyret med Undtagelse af det sidste Par Dage.

Iagttagelser af fæces har hverken hos de indtil nu opererede eller forøvrigt hos Operationsdyrene i denne Afhandling vist karakteristiske makroskopiske Farveforandringer, specielt er fæces ved Cholechohusspærring ikke som hos Mennesket lerfarvede.

Levetiden efter Operationen har været henholdsvis 49, 63 og 63 Dage.

Under hele Forløbet ses der ikke klinisk Tegn paa avitaminosis A, og ved *Røntgenkontrollfotografering* ses Forholdene hos opererede og Kontrol dyr ganske ens, intet Tegn paa Rachitis, Knogleatrofi eller Spontanfracturer.

Sektion: Hos Kontrol dyret ses intet makroskopisk abnormt. Alle opererede Dyr er stærkt icteriske, uden ydre Tegn paa Avitaminose. Operationsstedet frembyder intet nyt, men forholder sig som beskrevet i de forrige Forsøg.

R12, som er død af en mægtig Tarmblødning, viser i Overensstemmelse hermed frisk Blod i Tarmkanalen som Udtryk for en hæmorrhagisk Diathese paa cholæmisk Basis, og hos 2 Dyr, R10 og

R12, findes Tegn paa Levercirrhose, idet Leverens Overflade er finere eller grovere granuleret, noget, der ogsaa tydeligt ses paa Snitfladen.

Iøvrigt findes intet makroskopisk abnormt hos Dyrene.

Forsøg 4.

Forsøgsrækken suppleres med endnu 5 Rotteunger (R15--R19 incl. af samme Kuld, f. 6 3 33), der som de forrige ernæres med Normalkost — Fødebl. 4.

Forsøget anlægges ganske analogt med de forrige.

R19 uopereret Kontrolldyr. *De øvrige Dyr opereres*
19 5 1933.

Der ses intet egentligt postoperativt Vægttab, men hos 2 Dyr (R15, R16) Vægtstandsning i 14 Dage og derpaa hurtig Tiltagen af Vægten; hos de 2 andre Dyr jævnt tiltagende Vægt fra Operationsdagen, og Kurverne forløber herefter i det store og hele jævnt stigende nogenlunde ens hos opererede og Kontrolldyr.

Forløbet af den icteriske Tilstand adskiller sig ikke fra det tidligere beskrevne, hverken den kliniske Observation eller lagttagelsen af Vægtforholdene giver noget Holdepunkt for en tilstedeværende avitaminosis A.

Ved *Røntgenfotografering* 2 Mdr. efter Operationen ses intet Tegn paa Rachitis, Knogleatrofi eller Spontanfracturer.

Den postoperative Levetid har ligget mellem 56 og 65 Dage.

Ved *Sektion* ses: Hos Kontrolldyret intet abnormt. De øvrige Dyr frembyder Forhold, der med Henblik paa Operationsstedet slutter sig nær til de allerede beskrevne. Alle Dyr er icteriske. Intet af Dyrene frembyder Tegn paa Avitaminose.

Hos 2 Dyr (R15 og R16) findes Tegn paa hæmorrhagisk Diathese, idet R15 viser en stor Blødning i øverste venstre Lungelap. R16 subcutan Blødning ved h. Skulder og paa Forsiden af Halsen, samt Blødning i h. øverste Lungelap.

Leverforandringerne er som tidligere beskrevet af cirrhotisk Natur med mere eller mindre udtalt Granulering af saavel Overflade som Snitflade hos alle Operationsdyr.

Forløbet af en chronisk Occlusionsicterus hos de anvendte Dyr paa Normalkost er saaledes ret ensartet.

Icterus er iagttaget i hvert Fald efter 12 Timers Forløb hos alle Dyr ved Gulfarvning af Ører og Poter og galdefarvestofholdig Urin.

Almentilstanden paavirkes først i de sidste 6—8 Dage, Dyrene lever og giver sig her bl. a. ofte Udtryk i et Vægttab, som dog kan indtræde allerede inden Dyrene klinisk er paavirket.

I 1ste Uge efter Operationen er der Tendens til Vægtstandsning eller Vægttab, som dog hurtigt afløses af Vægtstigning af samme Størrelse som hos de uopererede Kontrol dyr.

Der er ikke under Forløbet iagttaget kliniske, røntgenologiske eller mikroskopiske Tegn paa avitaminosis A eller D.

Aarsagen til, at der ikke optræder manifeste Symptomer paa avitaminosis A og D, kunde søges for det første i den lange Forperiode med rigelig Vitamintilførsel og Fyldning af Organismens Depoter, saaledes at Dyrene ikke kan naa at blive avitaminotiske i Forsøgsperioden; dette vil navnlig gælde Vitamin A.

For det andet i en fuldstændig naturlig Resorption, af de i den postoperative Forsøgsperiode tilførte Vitaminer.

Endelig kunde det maaske spille en Rolle, at Dyrene, omend i Vækst, dog er meget store paa Operationstidspunktet.

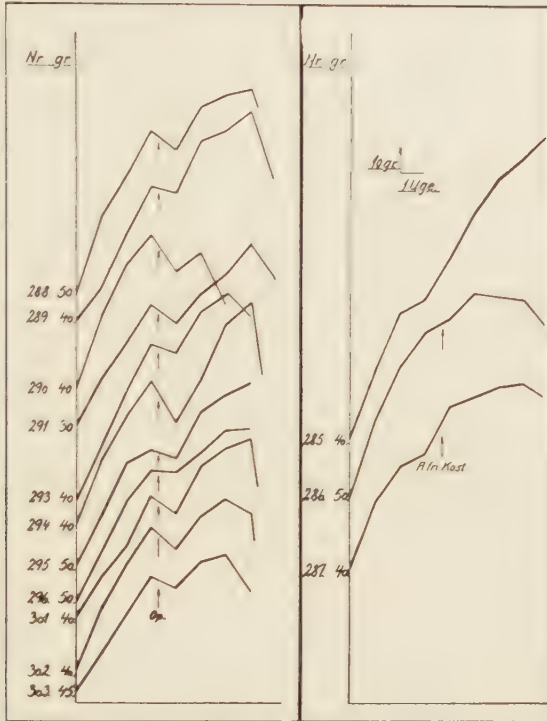
Alle Forsøgsdyrene er holdt i Rum med diffust Dagslys; ved de senere Forsøg over D-Vitaminets Resorptionsforhold viser det sig, at Rachitens Indtræden begunstiges, hvis Dyrene holdes i Mørke; at den anvendte Forsøgsanordning saaledes paa dette Punkt maaske kunde spille ugunstigt ind overfor Udviklingen af en Rachitis, kan derfor ikke udelukkes.

Dette Normalmateriale kan suppleres med endnu 20 Dyr, som der senere under Afsnittet »Kolpokeratose paa Fødeblanding 4 ved Occlusionsicterus«, Side 210—211, i anden Anledning er gjort nærmere Rede for.

Ser vi foreløbig bort fra den i dette Afsnit beskrevne Metode til Bestemmelse af avitaminosis A, maa vi sige, at Dyrene i enhver Henseende slutter sig nær til de allerede omtalte baade hvad Icterus, Vægtforhold og øvrige Symptomer paa avitaminosis A og D angaar.

Som Eksempler paa typiske Vægtkurver for opererede Dyr paa Fødebl. 4 kan Kurverne for Dyrene R285 R296 og R301 R303 betragtes.

Man ser den kontinuerlige stærke Vægtstigning hos det uopererede Kontrol dyr R285.



Vægtkurver.

Op. Dyr paa Fødebl. 4. Uop. Dyr paa Fødebl. 4
og Vitamin A fri Kost.

Man faar et Indtryk af de typiske Vægtkurver for uopererede Rotter paa Vitamin A fri Kost, R286 og R287, og til Sammenligning hermed Kurverne for Resten af Dyrene, som alle er opererede Dyr paa Fødebl. 4.

Mens Dyrene paa Vitamin A fri Kost viser Vægtstigning — Plateau — Vægttab, er de øvrige Kurver af en anden Type.

Man ser større eller mindre Vægttab i 1ste Uge efter Operationen, men derpaa fortsætter Vægtstigningen uforandret indtil de sidste Dage før Dødens Indtræden, hvor Dyrene sløjer af og viser Vægttab paa Grund af Autointoxicationen.



Fig. 2. Sektion af opereret Rotte
(Cholelithussperring)



Fig. 1. Sektion af normal Rotte

Nogle af de anatomisk-pathologiske Forandringer, man finder ved Sektion, ses paa nedenstaaende Billeder.

Fig 1 viser en normal Rotte under Sektion, Leverlapperne er slaaet til Side, og man ser d. choledoch. som en hvid, sytraadtynd Streng strække sig fra hilus hepatis til duodenum.

Fig. 2 viser en opereret Rotte under Sektion. Leverlapperne er holdt til Side af to Kroge, hvorimellem man ser den enormt dilaterede, kugleformede choledochus tegnende sig mørk paa Grund af Galdeindholdet mod den blege, anæmiske og icteriske Lever. Den mørke Plet paa Papiret under Dyret er Blod, der ved Abdomens Aabning strømmede ud, en fri intraperitoneal Blødning som Udtryk for en cholæmisk, hæmorrhagisk Diathese.

Der er med de allerede beskrevne Symptomer som Indikatorer paa Avitaminoserne ikke hos noget Dyr paavist saadanne.

Hvor der ikke er udført Røntgenundersøgelser til Paavising af en eventuel Rachitis, er der foretaget Knoglemikroskopi.

Det drejer sig for de sidste 20 Dyrs Vedkommende om væsentlig mindre Rotter, hvis Forperiode derfor har været kortere end Dyrenes R1—R19.

Af disse 20 Dyr er 15 opereret, Resten er Kontrol dyr.

I dette sidste Forsøg laa Gennemsnitsoperationsvægten ved 65 g og Gennemsnitsoperationsvægten for alle Dyrene taget under eet ligger ved 80 g.

I Betragtning af den postoperative Levetids Længde skulde man kunne vente, at Avitaminosesymptomerne vilde udvikles, hvis Resorptionen af Vitaminerne var fuldstændig ophævet. At forkorte Forperioden yderligere og operere endnu mindre Dyr maa synes betænkeligt, da man stadig har andre Faktorer at tage Hensyn til i disse Forsøg, nemlig Operationsmortaliteten og den postoperative Levetid.

Det synes altsaa ikke at klare Problemet, at man borteliminerer to af de Indvendinger, der er opstillet mod de første Forsøg, nemlig, at det ved disse drejede sig om relativt store Dyr med lang Forperiode.

Vender man sig nu til Spørgsmaalet: er de manglende Avitaminosesymptomer Udtryk for en fuldstændig normal Resorption af Kostens fedtopløselige Vitaminer, melder der sig følgende Problem: Er disse Dyrs Fedtresorption under Occlusionsicterus (Galdemangel i Tarmen) normal, eller er den væsentlig kompromitteret?

Man maa paa Forhaand vente, at Resorptionen af de fedtopløselige Vitaminer nøje følger Resorptionen af Opløsningsmidlet, Fedtstofferne (Bloch).

Naar man erindrer, at de tidligere eksperimentelle Undersøgelser over Fedtresorptionen ved Galdemangel i Tarmen væsentligst er udført paa Hunde, maa man anse det for nødvendigt ved Eksperimenter paa Rotter at studere Fedtresorptionen ved total Occlusion af choledochus.

Forsøg 5.

Med den tidligere beskrevne Teknik for Stofskifteforsøg og Fedtanalyser udføres nedenstaaende Undersøgelser.

Fedtanalyserne af Kosten — Fødeblanding 4 — er udført med samme Teknik som for Fæcesanalysernes Vedkommende og Middeltallet af de foretagne Fedtanalyser paa Fødebl. 4 har vist 15.1 % Fedtsyre, idet Afvigelserne herfra højst har været $\pm 1\%$ ved talrige Prøver.

For Operation				Nr.	After Operation				Be- merk.
Indigvet Fedt	Fæces	Fæces- fedt	Fæces- fedt pr. 100 g fæces		Fæces fedt	Indigvet- Fedt	Fæces- fedt pr. 100 g fæces	Fæces- fedt pr. 100 g indigvet Fedt	
g	g	g	g		g	g	g	g	
3,775	2,060	0,100	4,8		2,933	3,624	0,447	15,2	12,3
4,530	3,100	0,182	5,9	R167	3,765	4,077	0,610	16,2	14,9
4,379	2,963	0,103	3,5		3,562	4,681	0,571	16,2	12,2
					3,154	4,228	0,660	20,9	15,6
					3,511	3,926	0,494	12,6	12,6
4,077	2,300	0,100	4,8		2,399	2,567	0,350	14,6	13,6
3,020	1,300	0,044	3,4	R168	1,980	2,265	0,787	39,7	34,7
3,473	1,370	0,047	3,4		2,144	3,926	0,630	29,4	16,1
					3,798	3,473	0,516	13,6	14,9
					2,106	4,228	0,473	22,4	11,2
4,228	2,800	0,113	4,0		2,551	3,926	0,387	15,1	9,8
3,775	2,013	0,111	5,5	R169	3,919	4,228	0,439	11,2	10,4
3,926	1,655	0,089	5,5		3,411	4,379	0,490	14,4	11,1
					3,532	4,681	0,400	11,3	8,5
					3,389	4,530	0,390	10,2	8,6

For Operation				Nr.	Efter Operation				Be- mærkn.
Indgivet Fedt	Fæces	Fæces- fedt	Fæces- fedt pr. 100 g fæces		Indgivet Fedt	Fæces	Fæces- fedt	Fæces- fedt pr. 100 g fæces	Fæces- fedt pr. 100 g indgivet Fedt
g	g	g	g		g	g	g	g	g
3,775	4,055	0,070	1,7	1,9	3,473	3,948	0,237	6,0	6,8
3,020	3,216	0,045	1,4	1,5	2,869	1,360	0,202	14,9	7,0
4,077	2,720	0,152	5,6	3,7	2,869	2,591	0,403	15,6	14,0
3,775	1,403	0,115	8,2	3,0	3,624	3,163	0,414	13,1	11,4
4,228	2,008	0,192	9,6	4,5	4,228	3,205	0,458	14,3	10,8
2,114	2,043	0,100	4,9	4,7	2,869	2,989	0,270	9,0	9,4
4,077	3,602	0,125	3,5	3,1	3,171	2,499	0,311	12,4	9,8
3,926	2,459	0,067	2,7	1,7	4,228	3,971	0,419	10,6	9,9
3,020	1,831	0,048	2,6	1,6	3,775	4,142	0,516	12,5	13,7
4,530	2,286	0,086	3,8	1,9	4,681	3,928	0,498	12,7	10,6
4,832	2,700	0,140	5,2	2,9	2,869	2,998	0,314	10,5	10,9
4,379	2,792	0,117	4,2	2,7	3,020	1,941	0,384	19,8	12,7
3,171	1,575	0,045	2,9	1,4	4,983	4,286	0,466	10,9	9,4
2,265	1,140	0,120	10,5	5,3	5,436	4,268	0,483	11,3	8,9
3,322	1,369	0,123	9,0	3,7	4,228	4,013	0,432	10,8	10,2
2,114	0,855	0,026	3,0	1,2					
0,906	0,700	0,010	1,4	1,1	1,208	0,934	0,240	25,7	19,9
1,963	0,604	0,029	4,8	1,5	1,510	3,102	0,240	7,7	15,9
4,983	2,037	0,094	4,6	1,9	1,208	1,176	0,523	44,5	43,3
3,775	1,838	0,049	2,7	1,3					

Før Operation				Nr.	Efter Operation				Be- mærkn.
Indgivet Fædt	Fæces g	Fæces- fædt g	Fæces- fædt pr. 100 g feces		Fæces g	Indgivet Fædt g	Fæces- fædt g	Fæces- fædt pr. 100 g feces	Fæces- fædt pr. 100 g indgivet Fædt g
1,963	1,316	0,023	1,7	1,2					
2,567	1,503	0,028	1,9	1,1		1,661	0,359	24,7	21,6
3,775	0,777	0,012	1,5	0,3	R177	2,567	0,278	22,5	10,8
5,285	1,547	0,042	2,7	0,8		3,775	0,695	40,9	18,4
4,228	1,389	0,039	2,8	0,9					
1,510	0,808	0,014	1,7	0,9					
1,510	1,007	0,010	1,0	0,7		1,510	0,224	25,7	14,8
1,812	0,554	0,010	1,8	0,6	R178	3,020	0,321	23,2	10,6
2,718	0,634	0,045	7,1	1,7		3,322	0,382	31,4	11,5
3,020	0,728	0,048	6,6	1,6					
						3,020	0,446	21,5	14,8
1,812	0,965	0,045	4,7	2,5		2,265	0,360	29,6	15,9
2,265	0,994	0,050	5,0	2,2	R148	2,416	0,407	27,7	16,8
3,020	1,220	0,044	3,6	1,5		3,775	0,489	23,9	13,0
						5,738	0,518	14,1	9,0
						3,322	0,435	15,5	13,1
2,114	0,684	0,036	4,2	1,7		1,812	0,247	28,8	13,6
3,020	2,222	0,031	1,4	1,0	R151	2,416	0,423	26,4	17,5
3,171	2,148	0,030	1,4	0,9		4,379	0,510	19,4	11,6
						5,436	0,639	13,9	11,8

Før Operation				Nr.	Efter Operation				Be- mærkn.
Indgivet Fedt	Fæces g	Fæces- fedt g	Fæces- fedt pr. 100 g fæces		Indgivet Fedt	Fæces g	Fæces- fedt g	Fæces- fedt pr. 100 g fæces	Fæces- fedt pr. 100 g indgivet Fedt
3,473	1,914	0,120	6,3	3,5	4,379	3,329	0,454	13,6	10,4
4,228	1,644	0,101	6,1	2,4 R156a	3,775	1,979	0,414	20,9	11,0
5,134	2,696	0,103	3,8	2,0	2,567	1,847	0,398	21,5	15,5
					2,567	1,760	0,414	23,5	16,1
3,171	1,700	0,035	2,1	1,1	1,812	2,032	0,174	8,6	9,6
5,738	2,045	0,058	2,8	1,0	2,114	0,856	0,234	27,3	11,1
3,020	0,963	0,041	4,3	1,4 R173	3,473	2,667	0,183	6,9	5,3
2,718	0,983	0,034	3,5	1,3	4,379	3,035	0,172	5,7	3,9
3,020	0,896	0,039	4,4	1,3					
3,926	1,408	0,027	1,9	0,7	1,661	1,835	0,216	11,8	13,0
6,493	2,430	0,089	3,7	1,4	3,020	1,302	0,205	15,7	6,8
3,775	1,346	0,030	2,2	0,8 R174	3,020	2,519	0,206	8,2	6,8
3,322	1,216	0,025	2,1	0,8	4,530	2,838	0,197	6,9	4,3
3,020	1,832	0,032	1,7	1,1					
2,869	1,262	0,058	4,6	2,0	1,208	1,688	0,208	12,3	17,2
5,889	2,664	0,083	3,1	1,4	4,228	1,579	0,258	16,3	6,1
3,473	0,849	0,060	7,1	1,7 R175	4,530	2,486	0,193	7,8	4,3
2,718	0,871	0,076	8,1	2,8	4,983	2,641	0,226	8,6	4,5
3,020	1,029	0,062	6,0	2,1					

Desoxy-
cholsyre i
Kosten
(1 pCt.)
straks
efter
Opera-
tionen.

For Operation				Nr.	Efter Operation				Be- mærkn.
Indgivet Fedt	Fæces	Fæces- fedt	Fæces- fedt pr. 100 g fæces		Indgivet Fedt	Fæces	Fæces- fedt	Fæces- fedt pr. 100 g fæces	
g	g	g	g		g	g	g	g	
4,077	1,067	0,048	4,5	1,2	2,718	1,903	0,268	14,1	9,9
4,077	1,887	0,070	3,7	1,7	4,983	2,451	0,185	7,5	3,7
3,020	1,102	0,030	2,7	1,0	3,322	4,898	0,116	2,4	3,5
4,228	2,181	0,041	1,9	1,0	2,265	2,171	0,188	8,7	8,3
				R183	4,077	2,872	0,236	8,2	5,8
					3,020	2,200	0,063	2,9	2,1
					3,322	0,872	0,184	21,1	5,5
					1,963	1,202	0,062	5,2	3,2
					2,114	3,881	0,011	0,3	0,5
					3,322	2,292	0,287	12,5	8,6
4,379	1,292	0,057	4,4	1,3	5,134	1,353	0,224	16,6	4,4
4,379	2,870	0,121	4,2	2,8	3,926	3,370	0,226	6,7	5,8
4,077	1,529	0,039	2,6	1,0	2,265	1,631	0,287	17,6	12,7
4,832	2,090	0,048	2,3	1,0	4,832	4,000	0,245	6,1	5,1
					1,208	2,376	0,091	3,8	7,5
					2,718	1,983	0,053	2,7	1,9
					2,265	2,301	0,101	4,4	4,5
					1,963	1,881	0,093	4,9	4,7

Desoxy-
cholsyre i
Kosten
(1 pCt.)
straks
efter
Opera-
tionen.

For Operation				Nr.		After Operation				Be- merk- n.	Desoxy- cholsyre i Kosten (1 pCt.)
Indgivet Fedt	Fæces	Fæces- fedt	Fæces- fedt pr. 100 g fæces	Fæces- fedt pr. 100 g indgivet Fedt		Indgivet Fedt	Fæces g	Fæces- fedt g	Fæces- fedt pr. 100 g indgivet Fedt		
g	g	g	g	g		g			g		
4,832	2,070	0,083	4,0	1,7		3,775	2,633	0,179	6,8	4,7	
3,926	1,600	0,110	6,9	2,8	R473	5,587	3,594	0,117	3,3	2,1	
3,624	2,201	0,096	4,4	2,6		4,228	2,482	0,158	7,5	4,4	
						1,812	0,760	0,183	24,1	10,1	
						0,755	0,575	0,049	8,5	6,5	
						1,510	1,385	0,032	2,3	2,1	
						2,416	1,573	0,086	5,5	3,6	
						4,228	3,923	0,237	6,0	5,6	
						6,644	5,458	0,294	5,4	4,4	
4,832	2,908	0,042	1,4	0,9		3,775	2,876	0,287	10,0	7,6	
4,983	2,161	0,176	8,1	3,5	R474	2,265	1,274	0,234	18,4	10,3	
5,738	3,140	0,095	3,0	1,7		0,755	0,626	0,013	2,1	1,7	
						2,718	1,328	0,045	3,4	1,7	
						3,020	1,285	0,103	8,0	3,4	
0,352	2,237	0,005	0,2	1,4							
0,272	2,281	0,033	1,4	12,1							
0,400	2,181	0,017	0,8	4,2	R305	0,448	3,308	0,202	6,1	45,1	McCollum
0,320	2,382	0,024	1,0	7,5		0,304	2,567	0,254	9,9	83,6	Kost 3143
0,352	2,831	0,032	1,1	9,1		0,288	3,218	0,243	7,6	84,4	(1,6 pCt. Fedt)

Det fremgaar af Skemaet, at *Fedtresorptionen ved Galdemangel i Tarmen hos Rotter er nedsat* endog ret betydeligt.

Tallene for Fedtudskillelsen i fæces efter Operationen er dog maaske knap saa store, som man havde ventet. Højeste Værdi findes i en af Analyserne for R176, hvor Fedtudskillelsen i fæces før Operationen var 1 % og efter Operationen var 43 % af det indgivne Fedt.

Der er i Skemaet indføjet nogle Analyser, hvoraf det fremgaar, at hvis man giver Dyrene Galdesyre i passende Mængde pr os efter Operationen (Desoxycholsyre 1 % i Kosten), nærmer de postoperative Fedtudskillelsesværdier sig til det normale.

Dette viser, at det er Galdemanglen i Tarmen, der er den ætiologiske Faktor og ikke den icteriske Tilstand som saadan.

Derved bekræftes de tidligere Angivelser i Litteraturen af de galdesure Saltes afgørende Betydning for Fedtresorptionen, og det fundne støtter Wielands Choleinsyreprincip.

Det sidste Dyr, R305, har været paa McCollum-Kost 3143, og ogsaa her finder vi en betydelig nedsat Fedtresorption. Tallene er endog ved denne Kost, som kun indeholder en ganske ringe Mængde Fedt, langt større efter Operationen, idet der udskilles indtil 84 % af det indgivne Fedt. Visse Forhold, der knytter sig hertil, vil senere blive nærmere diskuteret.

At fæces er langt mere fedtholdige efter Operationen end før denne, fremgaar forøvrigt af den rent umiddelbare Betragtning ved Udrivningen af fæces i Morter, hvorved det viser sig, at fæces før Operationen er knastørre og let lader sig pulverisere, mens de efter Operationen er langt mere »fede« og sejge; men om acholiske fæces, som hos Mennesker, er der som nævnt ikke Tale i den Forstand, at fæces er lerfarvede.

Det er dog i alle Tilfælde konstateret, at der ikke findes kemisk paaviseligt Galdefarvestof i fæces, i hvert Fald fra 2 Døgn efter Operationen, hvilket svarer til Gudjonssons Angivelser af Tarmpasagens Hastighed hos Rotter.

De Dyr, paa hvilke der saaledes er gjort Fedtanalyser, og som hele Tiden har været paa Fødeblanding 4, slutter sig nøje til de allerede tidligere beskrevne. Der er ikke i noget Tilfælde set Tegn til avitaminosis A eller D.

Med de hidtil anvendte Metoder til Afsløring af Avitaminerne er vi næppe i Stand til at naa videre, men maa nøjes med foreløbigt at notere, at *Rotter paa normal Avlsdyrkost med Galdemangel i Tarmen, tilsyneladende ikke viser Tegn paa avitaminosis A eller D, skønt det, man har opstillet som Hovedbetingelsen herfor, den nedsatte Fedtresorption, er til Stede.*

RESORPTION AF VITAMIN D VED
OCCLUSIONSICTERUS

3) RESORPTION AF VITAMIN D VED OCCLUSIONSICTERUS

a) *Hypervitaminosis D ved Occlusionsicterus.*

Naar man vender sig til Spørgsmaalet om Resorptionen af Vitamin D ved chronisk Occlusionsicterus, møder man straks et Forhold, som bevirker, at man hurtigt vil kunne faa Oplysning om, hvorvidt der overhovedet kan foregaa en Vitamin D-Resorption eller ej ved fuldstændig Galdemangel i Tarmen.

Man kender en Intoxicationstilstand hos Forsøgsdyr efter Indgift af store Doser Vitamin D, som giver prægnante, klinisk og histologisk paaviselige, pathologiske Forandringer.

Fra Slutningen af 1920'erne dukker der Meddelelser op om en saadan Hypervitaminosis D fremkaldt paa Forsøgsdyr som Rotter, Marsvin, Kaniner, Hunde og Katte.

Pfannenstiel synes at have været den første, som beskrev Hypervitaminosis D i 1927—28. Han fandt, at Kaniner, som fik store Doser bestraalet Ergosterin pr. os daglig, døde i Kakeksi efter hurtigt Vægttab og Svind af alt Fedtvæv.

Kreitmair & Moll gav 1928 en Beskrivelse, dels af det kliniske Forløb, dels af de pathologisk-anatomiske Fund hos Dyr, som havde været paavirket med store Doser bestraalet Ergosterin (Rotter, Mus, Marsvin, Katte, Hunde, Kaniner).

De fandt Appetitløshed, Sløjhed, Diarrhoe (2 mg Ergosterin) og hurtig mors (5—20 mg Ergosterin).

Pathologisk-anatomisk fandtes en universel voldsom Forkalkning, særlig af Karvæggene, men ogsaa af Myocardiet, Ventrikelvæggen, Lungerne, Nyrerne og Intercostalmusklerne.

Forkalkningerne fandtes hos Katte og Rotter i 100 % af Tilfældene, hos Kaniner og Mus i 75 % og hos Hundene i 15 % af Tilfældene.

Siden har et stort Antal Forskere bekræftet disse Iagttagelser (Kreitmair & Hintzelmann 1928, Wenzel 1928, Hückel & Wenzel 1929, Baumgartner, King & Page 1929, Varela, Collazo, Moreau & Rubino 1930, Spies & Glover 1930, o. a.).

Collazo, Rubino & Varela har 1930 fundet præmatur Forkalkning af Epifysebrusken hos Rotter efter Indgift af 5 mg bestraalet Ergosterin dgl. i 3—4 Mdr.

Klein og Harris & Stewart (1929) fandt Blodcalcium og Blodets uorganiske Phosphor 50 % forhøjet efter Indgift af store Doser bestraalet Ergosterin.

Kreitmar & Hintzelmann og Baumgartner, King & Page fandt, at Tilstanden yderligere blev kendetegnet ved Blødhed af Knoglerne paa Grund af Kalkmobilisering herfra.

Tilstanden er saaledes velbeskrevet i Litteraturen, men der opstod snart Tvivl om, hvorvidt den var Udtryk for en virkelig toxisk Vitaminvirkning eller blot foraarsaget af toksiske Ledsageprodukter opstaaet i Tilslutning til Præparaternes Bestraaling.

Holtz & Schreiber taler saaledes i 1930 om en særlig »Calcinosefaktor«, opstaaet ved Bestraalingen af Ergosterolet; man kan ved Opvarmning og Hydrering faa Ergosterolets antirachitiske Evne til at svinde, medens den toksiske Evne bevares, idet denne er betinget af en anden Atomgruppe.

Herimod taler Harris & Moore's Undersøgelser (1929), idet de fandt, at naar en Overbestraaling af Ergosterol bevirkede Svind af Stoffets antirachitiske Evne, forsvandt ogsaa dets toksiske Egenskaber parallelt hermed.

Der har i det hele været ført nogen Diskussion om disse Spørgsmaal; de fleste Divergenser maa dog vistnok siges at skyldes de forskellige Forsøgsbetingelser i de forskellige Laboratorier.

Ikke mindst Betydning har Forsøgskostens Sammensætning for Forkalkningernes Indtræden.

Herzenberg fandt saaledes i 1929, at øget Indgift af Calciumkarbonat ikke gav øget Forkalkning, snarere det modsatte, og at kalkfattig Kost ofte ligefrem virkede beskyttende overfor Organforkalkningerne.

Andre har fundet modsatte Forhold.

I det hele maa man dog sige, at Hypervitaminosis D hos Forsøgsdyr er en sikker og velkarakteriseret Lidelse med prægnante

Symptomer. Guldager's Undersøgelser herhjemme bekræfter da ogsaa dette.

Hvis man under passende Forsøgsbetingelser indgiver Rotter med Occlusionsicterus store Doser Vitamin D pr os, skulde det — Resorption forudsat — være muligt at paaavise de for Hypervitaminosis D typiske Symptomer indenfor samme Tidsrum og af samme Styrke som hos uopererede Kontrolldyr.

Er Resorptionen nedsat, vil Symptomerne slæbe efter, blive mindre prægnante, og hvis Galdemangel i Tarmen betyder en fuldstændig Spærring for Resorption af Vitaminet, skulde man vente, at Dyrene klinisk og histologisk vilde frembyde naturlige Forhold bortset fra selve den icteriske Tilstand.

Forsøg 6.

6 Rotter af samme Kuld (f. 26/2 34) holdes baade før og under Forsøget paa normal Avlsdyrkost Fødebl. 4.

R84 og R85 er uopererede Kontrolldyr, som tjener til at aflæse Intoxicationen paa til Sammenligning med de 4 opererede Forsøgsdyr, R86, R87, R88 og R89.

Det anvendte koncentrerede Vitamin D-Præparat fortyndes med Jordnødotie saaledes, at 1 Draabe (Normaldraabe Pipette) indeholder 29000 danske Vitamin D-Enheder; det gives pr os med Pipetten, 1 Draabe dgl.

For at faa en Idé om Virkningen paabegyndes Forsøget med de to Kontrolldyr d. 7/6 34, og Dyrenes Vægt kontrolleres nu hver anden Dag, idet man som Kriterium for Virkningen benytter 1) Vægtstandsning, Vægttab, 2) almindelige kliniske Symptomer: Sløjhed, Afmagring, strittende Pels, conjunctivitis, Diarrhoe, 3) mikroskopisk paa-viselig Forkalkning i Hjerter, Lunger, Nyrer, Ventrikel.

Disse Kriterier gælder alle efterfølgende Forsøgsrækker over dette Spørgsmaal.

Vægten er ved Forsøgets Begyndelse R84: 175 g, R85: 134 g.

Man ser af Vægtkurven et hurtigt Vægttab, som gør sig gældende allerede ved første Vejning og som fortsættes, til Døden indtræder, henholdsvis 14 og 9 Dage efter Forsøgets Begyndelse. Begge Dyr sløjer jævnt og hurtigt af, de sidste henholdsvis 7 og 3 Dage iagttages Diarrhoe.

Ved *Sektion* findes: *R84*: udbredte, hvidlige, perlemorsglinsende Belægninger paa pleura pariet. & visceral. og paa Pericardiet. Alle Væv meget tørre og runkne, særlig Lungerne; vandtyndt Tarmindehold; blodigt Sekret omkring Snuden; ellers intet abnormt.

R85: Alle Væv meget tørre; ellers intet abnormt.

Hjerte, Lunger, Nyrer, Ventrikel tages til histologisk Undersøgelse og behandles efter den tidligere beskrevne Teknik.

Mikroskopi viser for begge Dyrs Vedkommende udbredte Forkalkninger i alle de undersøgte Organer.

R84: Nyrer: en Del Forkalkning, særlig lokaliseret ud mod Overfladen, hvor Kalken ligger dels som ringformede eller halvmaaneformede Dannelser, indtagende hele Periferien eller et Stykke af den i Kanalernes Vægge og den Bowmannske Kapsel, dels i Pletter i glomeruli og i større og mindre uregelmæssige Klumper, Pletter og Strøg diffust i Vævet; ofte er Kalken lokaliseret i Væggen af de smaa Kar.

Endvidere ses nogen Tendens til kornet Degeneration og Desquamation af Epithelcellerne, særlig i tubuli contorti.

Kalk ++

Ventriklen: En Del Forkalkning dels lejret i Slimhinden som større og mindre uregelmæssige Klumper, Pletter og Strøg, dækkende større eller mindre Dele af Kirtelelementerne, dels som lignende Formationer diffust i muscularis.

Kalk +++

Lunger: Paa pleura visc. et meget tykt Panser af Kalk. Diffust i Lungen talrige fine Kalkudfældninger i uregelmæssige, netagtige Formationer eller Gitterfigurer, indtagende større eller mindre Dele af Alveolevæggen. Flere Steder ses Kalk i Væggene af de større Kar. Den normale Struktur er iøvrigt mere eller mindre udslettet paa Grund af Epitheldesquamation, Infiltration med Leucocyter og Lymfocyter og en diffus Udtrængning af Erythrocyter i Vævet.

Kalk +++

Hjertet: Spredt overalt i Myocardiet større og mindre Pletter, Klumper og Strøg af Kalk. Karrene smukt forkalket i hele Circumferencen og oftest i hele Væggens Tykkelse. Paa Overfladen flere Steder tykke Kalkbelægninger.

Kalk +++

De beskrevne Belægninger paa pleura og pericardiet viser sig saaledes at være Kalkaflejringer.

R85: *Nyrer*: Billedet i det store og hele som hos R84. Kun er Kalkaflejringen mere udtalt.

Kalk + + +

Ventriklen: Kolossale Mængder af Kalk i Slimhinden, næsten fuldstændig dækkende Strukturen; i muscularis er Kalken aflejret i massive, brede Strøg.

Kalk + + +

Hjertet: Spredt i Myocardiet større og mindre, ofte meget massive Kalkinfiltrater med særlig Tendens til Lokalisation i Karvæggen.

Kalk + + +

Lunger: Diffus, svær Kalkinfiltration i Formationer som beskrevet hos R84. Ogsaa her ses Strukturen mere eller mindre udslettet og Alveolernes lumina mere eller mindre opfyldt af desquameret Epithel, Betændelsesceller og talrige røde Blodlegemer.

Kalk + + +

Hvis man for Oversigtens Skyld skulde betegne Forkalkningernes Grad skønsomt, som det fremgaar af Beskrivelsen, vilde det tage sig saaledes ud:

	R84	R85
Nyrer	++	+++
Hjerte	+++	+++
Ventrikel	+++	+++
Lunger	+++	+++

Den 27/6 1934

opereres

R86, R87, R88 og R89 paa vanlig Vis.

Den 30/6 34 begynder man at give *Tillæg* i samme dgl. Dosis som til Kontrolldyrene: 29 000 Enheder Vitamin D = 1 Draabe dgl.

Som det fremgaar af Vægtkurverne kommer der hos alle Dyr et hurtigt Vægttab, dog med en Tendens til Plateaudannelse mellem første og anden Vejning, hvor man kunde forvente, at Operationsvægttabet vilde begynde at standse; det kommer dog ikke til den forventede Vægtstigning igen, men Vægttabet tager atter Fart indtil Døden indtræder efter henholdsvis 10 Dage, 12 Dage, 12 Dage og 11 Dage; altsaa et fuldstændig ensartet Forløb hos alle Dyr.

Samtidig med Vægttabet ses tiltagende almen Sløjhed, Pelsen bliver strittende, Bevægelserne langsomme.

R86 og R87 har Diarrhoe fra 6/7 og tillige let Conjunctivitis paa begge Øjne med mørk Sekret i mediale Øjenkrog, noget, som de sidste Dage ogsaa iagttages hos R88 og R89.

Ved *Sektion* findes for R86, R87 og R88 Vedkommende ganske ensartede Forhold: Icterus, Adhærencer paa Operationsstedet, chole-
dochus dilateret og indeholdende klar Galde. Hos R89 findes tillige ved Aabning af Abdomen Udstrømning af rigelig galdefarvet Ascites-
vædske; Leveren icterisk, let granuleret som Udtryk for en begyn-
dende Cirrhose; men øvrigt findes intet makroskopisk abnormt.

Man *mikroskoperer* Hjerte, Lunger, Ventrikel, Nyrer hos alle Dyrene med Henblik paa eventuelle Forkalkninger, som man paa Forhaand kunde vente at finde efter det kliniske Forløb, der afgjort har tydet paa en toksisk Virkning af Præparatet.

Der vil i Præparatbeskrivelsen saavel her som i de følgende Forsøgsrækker kun antydningssvis blive berørt andre Vævsforandringer end netop Kalkinfiltrationerne.

R86. Nyrer: Spredt i Nyren, særlig ud mod Overfladen, ganske fine smaa, oftest grynede Forkalkninger med særlig Tendens til Lokalisation i den Bowmannske Kapsel, men Forkalkningen er væsentlig mindre end hos Kontrolldyrene. Kalk +

Hjerte: Spredt i Myocardiet, hovedsageligt lokaliseret i Karrene, en Del Forkalkninger, som ogsaa ses hist og her i selve Muskelvævet som mindre Pletter og Strøg. Kalk ++

Ventrikel: Ganske enkelte Steder i muscularis fine, grynede Smaaforkalkninger. Kalk (+)

Lunger: Spredt i Vævet smaa, fine uregelmæssige Kalkaflej-
ringer, ofte grynede eller samlet i fine, stjerneformede Smaahobe. Vævs-
forandringerne øvrigt som hos Kontrolldyrene. Kalk +

R87. Hjerte: Spredt i Myocardiet ofte ret massive, uregelmæssige Pletter, Klumper og Strøg af Kalk, der ogsaa ses lokaliseret smukt i Karvæggene. Kalk ++

Nyre: Spredte fine, mere eller mindre ringformede Kalkaflej-
ringer, navnlig perifert og her særlig i den Bowmannske Kapsel og
Kanalernes Vægge; i de centrale Dele af Nyren ses ingen Forkalk-
ning. Forkalkningen er væsentlig mindre end hos Kontrolldyrene. Kalk +

Lunger: Diffus Kalkinfiltration i fine Aflejringer, ofte dannende
netagtige eller gitteragtige Figurer. Der er betydelige Vævsforandrin-

ger: Alveolerne ofte opfyldt af strukturløse, kolloidlignende Masser tilblandet Leucocyter, Lymfocyter og røde Blodlegemer.

Kalk ++

Ventrikel: Ingen Forkalkning.

Kalk 0

R88. Nyre: Spredte Smaapletter af Kalk, mest lokaliseret perifert; kun enkelte Steder ses Kalk i Kanalernes Vægge, og den Bowmannske Kapsel er fri for Kalk. Endvidere ses en Del Tendens til kornet Degeneration og Epithelafstødning, særlig i tubuli contorti.

Kalk +

Lunger: Spredt i Vævet ganske fine, smaa, rosetagtige eller stjerneformede Kalkaflejringer. Desuden ret stærke Vævsforandringer med Udstødning af Alveolerne med homogene, kolloidlignende Masser. Leuco- og Lymfocyter og talrige Erythrocyter.

Kalk +

Hjerte: Spredte fine Smaaforkalkninger i Myocardiet, uden særlig Lokalisation til Karvæggene.

Kalk (+)

Ventrikel: Ganske enkelte Steder ses Kalk, navnlig i Karvæggene, men ogsaa som smaa, kornede Udfældninger i Muskulaturen.

Kalk (+)

R89. Nyre: Ganske enkelte, spredte Smaaforkalkninger, navnlig perifert, af samme Karakter som tidligere beskrevet, men væsentlig mindre end hos Kontrolldyrene. I tubuli contorti nogen Tendens til Epitheldegeneration og -desquamation; iøvrigt intet abnormt.

Kalk +

Lunger: Yderst sparsomme, ganske fine Smaaforkalkninger, oftest i stjerneformede eller rosetformede Smaahobe, spredt i Vævet, der iøvrigt flere Steder viser Alveolelumina mere eller mindre opfyldt, hovedsagelig af Erythrocyter, men endvidere af Lymfo- og Leucocyter og mere eller mindre strukturløs eller kornet Detritus.

Kalk +

Hjerte; Ventrikel: Intet Sted Tegn paa Forkalkning.

Kalk 0

Forkalkningsskema.

Nr.	Hjerte	Lunger	Nyrer	Ventrikel	Bemærkn.
R84	+++	+++	++	+++	Kontrol
R85	+++	+++	+++	+++	Kontrol
R86	++	+	+	(+)	Opereret
R87	++	++	+	0	»
R88	(+)	+	+	(+)	»
R89	0	+	+	0	»

Saa vel af Vægtkurverne som af de almindelige kliniske Symptomer og den histologiske Undersøgelse af Organerne fremgaar det, at der hos alle Dyrene, saavel uopererede Kontrol dyr som opererede, icteriske Dyr med Galdemangel i Tarmen, er sket en Resorption af Vitamin D.

Vægttabet hos Operationsdyrene er ganske vist voldsomt, men der synes dog at gaa 2 Dage, før det gør sig gældende, i Modsætning til Forholdet hos Kontrol dyrene, hvor Vægttabet sætter ind allerede efter første Vitamindosis.

Sammenligner man hermed den utvivlsomt betydelig mindre Kalkaflejring i de undersøgte Væv, som den fremgaar af Forkalkningsskemaet, er det sandsynliggjort, at Resorptionen eller i hvert Fald Virkningen af Vitamin D hos Operationsdyrene er mindre end hos normale Dyr.

Forsøg 7.

En ny Forsøgsrække af lignende Art som den ovenfor beskrevne udføres for om muligt at underbygge de i forrige Forsøg vundne Resultater.

7 Rotter R128—R134 holdes paa Fødebl. 4 før og under Forsøget.

R128 uopereret Kontrol dyr.

R129—R134

opereres

d. 8/8 1934 paa vanlig Vis. Tillæg fra 13/8 1934. Vitamin D 29 000 Enheder dgl. = 1 Draabe.

R128: Rapi dt Vægttab fra første Dag, sløjer meget hurtigt af, fjerde Dag strittende Pels, langsomme Bevægelser. Mors indtræder 9. Forsøgsdag. Vægttabet har i Løbet af 8 Dage været 67 g.

Sektion: Intet makroskopisk abnormt. Ved *Mikroskopi* af Hjerte, Lunger, Nyrer og Ventrikel findes voldsomme Forkalkninger i alle Organer af ganske lignende Art som beskrevet hos forrige Forsøgsrækkes Kontrolldyr.

Nyrer, Hjerte, Lunger, Ventrikel.

Kalk +++

Af Vægtkurverne for de opererede Dyr ses det tydeligt, at Vægttabet først indtræder nogen Tid efter Indgift af første Vitamindosis; særlig tydelig er dette Forhold for R131 og R134's Vedkommende. Ikke alene fremkommer der Plateaudannelser, men der ses (hos alle Dyr med Undtagelse af R133) en Vægtstigning efter at Vitamin D Medicationen er paabegyndt.

Det definitive Vægttab indtræder paa henholdsvis 13, 9, 15, 13, 9 og 11. Forsøgsdag, altsaa i alle Tilfælde en saa forsinket Virkning, at den først tydelig indtræder paa et Tidspunkt, da det uopererede Kontrolldyr er død af sin Intoxication.

Naar Vægttabet endelig indtræder, er det som hos Kontrolldyret voldsomt og hurtigt, og mors indtræder for Forsøgsdyrene paa henholdsvis 19., 19., 22., 22., 14. og 21. Forsøgsdag, idet Dyrene er sløjet hurtigt af og har udvist Tegn paa almen Marasme med strittende Pels og langsomme Bevægelser.

Sektion: R129: Icterisk. Operationssted som sædvanlig, + Adhærencer, choledochus dilateret af klar Galde, ellers intet abnormt.

R130: Icterisk. Let Conjunctivitis paa begge Sider. Operationsstedet som sædvanlig, klar Galde i den dilaterede choledochus, iøvrigt intet abnormt.

R131, R132 og R133: Icterus. Operationsstedet som sædvanlig. Iøvrigt intet makroskopisk abnormt.

R134: Det sidste Par Dage har Dyret været meget sløjt, har Blødninger omkring anus, har været dyspnøisk og frembudt Tegn paa en stor Absces i Bugsaaret. Ved Sektionen finder man da ogsaa + Icterus. Operationssted: intet nyt. Lunger: purulent Pneumoni paa begge Sider. Lever: Multiple Abscesser; Overfladen granuleret paa Grund af cirrhotiske Forandringer.

Stor Ascites. I Bugvæggen, udgaaet fra Operationssaaret (?), en stor Absces.

Ved *Mikroskopi* af Lunger, Hjerte, Nyrer og Ventrikel med Henblik paa eventuelle Forkalkninger findes følgende Forhold:

R129: Hjerte: Enkelte spredte Forkalkninger i Myocardiet, et enkelt Sted ogsaa Forkalkning i et Kar.

Kalk +

Lunger: Ganske fine, spredte rosetformede Forkalkninger overalt. De øvrige Forandringer som beskrevet i forrige Forsøg.

Kalk +

Nyre: Ganske fine og tynde Forkalkninger spredt i Væggen i de snoede Kanaler og i den Bowmannske Kapsel af Karakter som tidligere beskrevet, men Forkalkningerne er langt mindre udtalt end hos Kontroldyret.

Kalk +

Ventrikel: Enkelte Steder fine, netagtige Forkalkninger i muscularis og et Par Steder i Karvæggene. Intet i Slimhinden.

Kalk +

R130. Hjerte: Ingen Forkalkninger.

Kalk 0

Lunger: Meget sparsomme, spredte, rosetagtige Forkalkninger som tidligere beskrevet. De øvrige Vævsforandringer frembyder intet nyt.

Kalk (+)

Nyre: Hist og her ganske enkelte Smaaforkalkninger af Karakter som de tidligere beskrevne, men i det hele kun yderst sparsomme.

Kalk (+)

Ventrikel: Ingen Forkalkninger.

Kalk 0

R131. Hjerte: Enkelte Steder ganske smaa, grynede Forkalkninger i Myocardiet; intet i Karrene.

Kalk (+)

Lunger: Yderst sparsomme spredte, rosetagtige Forkalkninger i Vævene, der iøvrigt kun frembyder sparsomme pathologiske Forandringer af den tidligere beskrevne Art.

Kalk (+)

Nyre: Kun ganske enkelte Steder sparsomme pletformede Kalkinfiltrationer i den perifere Del og iøvrigt Vævsforandringer af den tidligere beskrevne Art.

Kalk (+)

Ventrikel: Et Par enkelte Steder i Slimhinden ganske smaa punktformede Forkalkninger; iøvrigt intet abnormt.

Kalk (+)

R132. Hjerte: Ingen sikre Forkalkninger.

Kalk 0

Lunger: Spredte, ganske fine, rosetagtige og punktformede Forkalkninger hist og her i Vævet, der iøvrigt frembyder de tidligere beskrevne Forandringer.

Kalk (+)

Nyre: Ganske som R131.

Kalk (+)

Ventrikel: Ingen Forkalkninger.

Kalk 0

R133. Hjerte, Lunger, Ventrikel: Ingen sikre Forkalkninger.

Kalk 0

Nyre: Ganske enkelte Steder pletformede Smaaforkalkninger i de snoede Kanaler. De øvrige Vævsforandringer er som tidligere beskrevet, men dog ikke særlig udtalt.

Kalk (+)

R134. Hjerte, Lunger, Ventrikel, Nyrer: Der ses intet Steds Forkalkninger. Kalk 0

Forkalkningsskema.

Nr.	Hjerte	Lunger	Nyrer	Ventrikel	Bemærkn.
R128	+++	+++	+++	+++	Kontrol
R129	+	+	+	+	Opereret
R130	0	(+)	(+)	0	»
R131	(+)	(+)	(+)	(+)	»
R132	0	(+)	(+)	0	»
R133	0	0	(+)	0	»
R134	0	0	0	0	»

Forsøg 8.

5 Rotter af samme Kuld, f. 9/7 1934 — R143—R147 — sættes paa Fødebl. 4 9/8 1934.

R143 uopereret Kontrol dyr.

Den 18/8 1934

opereres

R144—R147 paa vanlig Vis.

Fra 20/8 1934 paabegyndes for alle Dyrenes Vedkommende Indgift af Vitamin D, 29000 Enheder = 1 Draabe dgl.

R143: Som i de tidligere Forsøg ses et hurtigt Vægttab, som sætter ind straks efter Vitamin D Medicationens Paabegyndelse (se Vægtkurverne) og fortsætter uforandret, til Døden indtræder paa 16. Forsøgsdag. Samtidig med Vægttabet kommer der tiltagende almen Sløjhed, Pelsen bliver forpjusket, og der optræder Diarrhoe.

Sektion: Dyret er magert, forpjusket, men iøvrigt ses intet makroskopisk abnormt.

Mikroskopi: af Hjerte, Lunger, Nyre og Ventrikel med Henblik paa Forkalkninger viser følgende Forhold:

Hjerte: Intet Tegn paa Forkalkning. Kalk 0

Lunger: Spredte, minimale, ganske fine Forkalkninger i Alveolevæggene. Kalk (+)

Nyre: Der ses en Del ganske fine, tynde Kalkaflejringer i Væggene af de snoede Kanaler og Bowmanns Kapsel, spredt overalt. Tillige nogle spredte Smaaforkalkninger i Samlerørene. Kalk +

Ventrikel: Hist og her i Slimhinden ganske fine, ofte grynede Kalkaflejringer. Ingen Kalk i Karrene, udover et ganske enkelt Sted. Kalk (+)

R144—R147 viser alle tydeligt udtalt Vægttab (se Vægtkurverne), men det sætter ikke ind umiddelbart efter første Vitamin D Indgift. Først efter henholdsvis 3, 7, 3 og 9 Dage ses det definitive voldsomme Vægttab, efter at der baade hos R144, R145 og R147 har været en Vægtstigning og for R146's Vedkommende en Standsning i Operationsvægttabet.

Alle Dyrene sløjer hastigt af samtidigt med, at det stærke Vægttab indtræder. Hos R145 iagttages de sidste Dage Conjunctivitis med sparsomt Sekret, men hos intet af Dyrene ses Diarrhoe. Mors indtræder paa henholdsvis 8., 12., 8. og 13. Forsøgsdag.

Klinisk er der saaledes god Overensstemmelse i Dyrenes Reaktionsmaade overfor Stoffet.

Sektionen: For alle Dyrs Vedkommende gælder det, at der ikke paavises noget makroskopisk abnormt udover, at Dyrene er magre, forpjuskede og icteriske. Operationsstedet som sædvanlig.

Mikroskopi af Hjerne, Lunge, Nyre og Ventrikel viser med Henblik paa Forkalkninger følgende Forhold:

R144. Hjerne: Ingen Forkalkninger. Kalk 0

Lunge: Intet Tegn paa Forkalkninger. Kalk 0

Nyre: Enkelte Steder, navnlig i de perifere Dele, spredte Smaaforkalkninger af den tidligere beskrevne Art, men de er i det hele yderst sparsomme. Kalk (+)

Ventrikel: Der ses i Slimhinden mange Steder en Del fine Kalkaflejringer følgende Kirtelrørens Vægge i stribetformet Anordning: enkelte Steder ogsaa mere massive Pletter og Strøg. Kalk +

R145. Hjerne, Lunge; ingen Forkalkninger. Kalk 0

Nyre: Enkelte Steder i corticalis ses sparsomme smaa, pletformede Kalkaflejringer, hovedsagelig lokaliseret til glomeruli ladende Kanalerne fri. Forkalkningen i det hele yderst sparsom. Kalk (+)

Ventrikel: Ingen Forkalkning. Kalk 0

R146. Hjerne: Ganske enkelte Steder i Myocardiet spredte smaa Kalkinfiltrationer og en enkelt forkalket Karvæg. Kalk (+)

Lunge: Ganske fine punktformede eller rosetagtige Forkalkninger spredt i Vævet. Kalk (+)

Nyre: Hist og her særligt i de perifere Dele spredte Smaaforkalkninger i enkelte glomeruli og Kanalvægge, dette sidste ses ogsaa i Pyramiderne. Kalk +

Ventrikel: Ingen sikre Forkalkninger. Kalk 0

R147. Hjerte: Spredt i Myocardiet en Del Forkalkninger i Pletter og Strøg, flere Steder smukt forkalkede Karvægge. Kalk +

Lunger: Ingen sikre Forkalkninger. Kalk 0

Nyre: Spredte fine Smaaforkalkninger af Karakter som tidligere beskrevet ses ogsaa enkelte Steder lokaliseret i de lige Kanaler. Kalk +

Ventrikel: Hist og her i Slimhinden sparsomme Smaaforkalkninger svarende til Kirtelrørenes Vægge, iøvrigt ses kun enkelte Steder sparsom Forkalkning i muscularis. Kalk +

Forkalkningsskema.

Nr.	Hjerte	Lunger	Nyrer	Ventrikel	Bemærkn.
R143	0	(+)	+	(+)	Kontrol
R144	0	0	(+)	+	Opereret
R145	0	0	(+)	0	»
R146	(+)	(+)	+	0	»
R147	+	0	+	+	»

Forsøg 9.

7 Rotter R121—R127 sættes paa Fødebl. 4.

R121, R122 er uopererede Kontrol dyr.

Forsøget paabegyndtes med disse 2 Dyr d 26/6 1934, idet man fra denne Dag som *Tillæg* giver 29000 Enheder Vitamin D $\times$ 2 dgl. = 2 Draaber af Opløsningen.

Straks efter første Vitamindosis begynder, som i de tidligere Forsøg et voldsomt Vægttab at sætte ind (se Vægtkurverne), og dette fortsætter uforandret, til Døden indtræder paa henholdsvis 7. og 8. Forsøgsdag.

Dyrene sløjer hastigt af, Bevægelserne bliver langsomme, Pelsen strittende, forpusket, men der iagttages ikke Diarrhoe eller Conjunctivitis.

Sektionen viser for begge Dyr Vedkommende intet makroskopisk abnormt.

Ved Mikroskopi af Organerne ses: *R121. Hjerte:* Svære og udbredte Kalkinfiltrater i Myocardiet som massive Pletter og Strøg og infiltrerende Karvæggene i stor Udstrækning. Kalk +++

Lunger: Udbredte Forkalkninger overalt, dels i smaa punktformede, rosetagtige Aflejringer, dels i større netformede Infiltrater i Alveolevæggene mange Steder til Dels dækkende Strukturen.

Kalk +++

Nyrer: Svære og udbredte Forandringer i saa godt som alle glomeruli og massive Infiltrater i Størstedelen af det øvrige Nyrevæv, lejret som tidligere beskrevet. Kalk +++

Ventrikel: Meget voldsomme Kalkinfiltrationer praktisk talt overalt i vid Udstrækning dækkende den naturlige Struktur, saavel og navnlig i Slimhinden som ogsaa i stor Udstrækning i Muskulaturen. Kalk +++

R122. Forholdene er indtil de mindste Enkeltheder identiske med de for *R121* beskrevne.

Hjerte: Kalk +++

Nyre: Kalk +++

Lunger: Kalk +++

Ventrikel: Kalk +++

R123—R127 opereres

d. 4/7 1934 paa vanlig Vis.

Fra 8/7 1934 gives samme Vitamin D Dosis dgl. som til Kontrol-dyrene.

Det kliniske Forløb er ganske identisk med det i forrige Forsøgsrække for de opererede Dyr beskrevne.

Af Vægtkurverne fremgaar det, at der som i de forrige Forsøgsrækker først paavises en Vægtstigning og først derefter det definitive rapide Vægttab, der fortsætter, til Døden indtræder paa henholdsvis 23., 21., 14., 23. og 7. Forsøgsdag; kun for *R127's* Vedkommende indtræder Vægttabet, som det ses, straks.

Det kliniske Forløb afviger ikke i mindste Maade fra det tidligere gentagne Gange beskrevne for Hypervitaminosis D karakteristiske, og ved *Sektionen* findes ikke i noget Tilfælde makroskopiske Abnormiteter udover følgende: Alle Dyr med Undtagelse af *R125* icteriske, Operationssted som sædvanlig, choledochus dilateret, indeholdende klar Galde.

R125 viser de sidste Dage aftagende Icterus og er ved Sektionen næppe icterisk. Da choledochus er dilateret, fæces ved den sædvanlige Prøve ikke viser Indhold af Galdefarvestof, og man heller ikke ved Sektionen kan paavise nogen Perforation til Tarmen lige saa lidt som hos de øvrige Dyr, maa dette formentlig betyde, at Dyret efterhaanden er blevet ude af Stand til at danne Galdefarvestof, som det er beskrevet i Litteraturen af Fiessinger & Roudowska.

Mikroskopi af Hjerne, Lunger, Nyre og Ventrikel med Henblik paa eventuelle Forkalkninger viser følgende Forhold:

R123. Hjerne: Talrige Steder i Myocardiets Kar smukke Forkalkninger, der ogsaa hist og her som smaa Infiltrater genfindes i selve Vævet, navnlig ud mod Overfladen. Kalk +++

Lunger: Spredte typiske Forkalkninger i Alveolevæggene, dels i mere massive Strøg, dels i smaa rosetformede Anordninger. Kalk ++

Nyre: Ret udbredte Forkalkninger, navnlig perifert i uregelmæssige Pletter og Strøg som tidligere beskrevet. Kalk +++

Ventrikel: Saavel i Slimhinden som i muscularis' Kar udbredte, svære Kalkinfiltrater, navnlig lokaliseret i en bælteformet Anordning midt i Slimhinden. Kalk +++

R124. Hjerne: Meget udbredte, men fine Smaaforkalkninger overalt i Myocardiet. Kalk ++

Lunger: Spredte fine rosetformede Kalkaflejringer. Kalk +

Nyre: I de perifere Dele hist og her ret sparsomme pletformede Forkalkninger anordnet paa den sædvanlige Maade. Kalk +

Ventrikel: En Del, men tynde og spredte Forkalkninger hist og her i Slimhinden og muscularis, hvor flere Kar ses i begyndende Forkalkning. Kalk +

R125. Hjerne: Flere Steder smukke Forkalkninger af Karrene og enkelte Steder spredte, sparsomme, stribeformede Kalkinfiltrater i Myocardiet. Kalk +++

Lunger: Ret udbredte Forkalkninger i Alveolevæggene, saaledes at Strukturen næsten ser ud, som var den trukket op med tynd Tusch. Kalk +++

Nyre: Udbredte pletformede, hestesko- og halvmaaneformede Kalkinfiltrater i den perifere Del af Nyren, mens de centrale Dele i det væsentlige er fri for Kalk. Kalk ++

Ventrikel: Nogen Kalkinfiltration, navnlig i den basale Del af Slimhinden og i muscularis, hist og her ogsaa lokaliseret i Karvæggene. Kalk ++

R126. Hjerte; Ventrikel: Ingen sikre Forkalkninger. Kalk 0

Lunger: Fine punktformede og rosetformede Smaainfiltrater af Kalk overalt i Skillevæggene. Kalk +

Nyrer: Ganske fine, punktformede Smaaforkalkninger overalt uden særlig Lokalisation. Kalk (+)

R127. Hjerte, Nyrer: Ingen sikre Forkalkninger. Kalk 0

Lunger: Spredte Smaaforkalkninger som de tidligere beskrevne. Kalk +

Ventrikel: Et enkelt Sted i Slimhinden et Par fine, gitteragtige, smaa Kalkinfiltrater omkring nogle faa Kirtellumina, øvrigt ingen Kalk. Kalk (+)

Forkalkningsskema.

Nr.	Hjerte	Lunger	Nyrer	Ventrikel	Bemærkn.
R121	+++	+++	+++	+++	Kontrol
R122	+++	+++	+++	+++	»
R123	+++	+++	+++	+++	Opereret
R124	++	+	+	+	»
R125	++	+++	++	++	»
R126	0	+	(+)	0	»
R127	0	+	0	(+)	»

Forsøg 10.

8 Rotter, R135—R142 incl., sættes i Forsøg paa Fødebl. 4.

R141 og *R142* er uopererede Kontrolldyr.

De øvrige Dyr

opereres

d. 8/8 1934 paa vanlig Vis, og alle Dyrene faar fra 13/8 1934 Tillæg af 29000 Enheder Vitamin D $\times$ 2 dgl. = 2 Dr. af Opløsningen.

R141 og *R142:* Umiddelbart efter, at man har paabegyndt Vitamin D Indgiften, kommer der voldsomt og hastigt Vægttab (se Vægtkurverne), som i Løbet af henholdsvis 7 og 4 Dage fører til Døden under hastigt tiltagende almen Sløjhed. *Sektion:* intet makroskopisk abnormt.

R136: Taaler Operationen daarligt, der kommer et meget vold-

somt postoperativt Vægttab i Løbet af 4 Dage, og Dyret dør paa 7. Dag, Dagen efter at den har faaet 1ste Tillæg, og den maa saaledes udgaa af Materialet.

For de øvrige *opererede Dyrs* Vedkommende gælder det, at der ses en Plateaudannelse eller en Stigning i Vægtkurven i nogle Dage efter 1ste Vitaminindgift, og først derpaa indtræder det definitive Vægttab.

Kun *R139* reagerer allerede fra første Færd med et udtalt stejlt Fald i Vægtkurven.

Under hastig indtrædende almen Sløjhed, strittende Pels og langsomme Bevægelser, Tendens til Diarrhoe og let Conjunctivitis indtræder Døden paa henholdsvis 14., 14., 18., 4 og 15. Forsøgsdag.

Sektion viser for alle Dyrs Vedkommende Icterus, men iøvrigt hos *R135*, *R139*, *R140* intet makroskopisk abnormt.

For *R137's* Vedkommende fandt man ved Aabning af Abdomen rigelig galdefarvet Ascites, Leveren gennemsaaet af Smaaabscesser, og hos *R138* fandtes foruden dobbeltsidig let Conjunctivitis en fin Granulering af Leveren som Udtryk for en begyndende biliær Cirrhose.

Operationsstedet hos alle Dyr som sædvanlig. Choledochus dilateret, indeholdende klar Galde.

Ved *Mikroskopi* af Hjerne, Lunger, Nyre og Ventrikel med Henblik paa eventuelle Forkalkninger findes følgende Forhold:

R141. I alle Organer meget svære Forkalkninger i histologisk Anordning alle Steder som i de tidligere Forsøg.

Hjerne	Kalk +++
Lunger	Kalk +++
Nyre	Kalk +++
Ventrikel	Kalk +++

R142: I alle Organer Kalk, men alle Steder mindre og ikke i saa massive Formationer som hos *R141*. I den histologiske Anordning intet nyt.

Hjerne	Kalk ++
Lunger	Kalk ++
Nyre	Kalk ++
Ventrikel	Kalk +

Den mindre Kalkaflejringsring maa vel ses i Relation til den kortere Levetid.

R135: Intet Steds Tegn paa Forkalkning i Organerne.

Hjerte, Lunger, Nyre, Ventrikel Kalk 0

R137: Forholdene ganske som hos R135.

Hjerte, Lunger, Nyre, Ventrikel Kalk 0

R138: Der ses sparsom Forkalkning i alle Organer, men den histologiske Anordning frembyder intet nyt.

Hjerte Kalk +

Lunger Kalk (+)

Nyre Kalk ++

Ventrikel Kalk (+)

R139: Kun i Lungerne ses sparsom Kalkaflejring.

Hjerte, Nyre, Ventrikel Kalk 0

Lunger Kalk (+)

R140: viser meget svag Forkalkning i Lungerne. Kalk (+)

De øvrige Organer frembyder ikke Tegn paa Forkalkning.

Hjerte, Nyre, Ventrikel Kalk 0

Forkalkningsskema.

Nr.	Hjerte	Lunger	Nyrer	Ventrikel	Bemærkn.
R135	0	0	0	0	Opereret
R137	0	0	0	0	»
R138	+	(+)	++	(+)	»
R139	0	(+)	0	0	»
R140	0	(+)	0	0	»
R141	+++	++++	+++	+++	Kontrol
R142	++	++	++	+	»

Forsøg 11.

8 Rotter, R90—R94, R97, R106, R107, sættes paa Fødebl. 4.

R93 og R94 er uopererede Kontrol dyr.

De øvrige Dyr

opereres

paa vanlig Vis 19/4 1934.

Det drejer sig om den første Forsøgsrække i hele denne Serie. Den var planlagt at skulle oplyse, hvorvidt man overhovedet kunde faa en Vitamin D Resorption under de givne Forsøgsbetingelser; herved forklares den maaske lidt ejendommelige Dosering.

Der anvendes ren Vitamin D opløst i Jordnøddolie, tilstillet Institutet af Windaus.

Forsøget paabegyndes med Kontrolldyrene, der som *Tillæg* faar 62 γ Vitamin D dgl. fra 13/4.

Af Vægtkurverne ses det, at man indtil 20/4 ingen Virkning har faaet af denne Dosis, hvorfor man d. 20/4 fordobler Dosen.

Da man 23/4 stadig ingen Virkning kan spore, gives fra denne Dato 62 γ Vitamin D $\times$ 6 dgl., og der kommer nu det forventede Vægttab. For at se hvor tidligt man kan paavise evt. Forkalkninger, dræbes R93 d. 28/4 1934, 3 Dage efter at Vægttabet er begyndt, hvorimod R94 fortsætter Forsøget.

Hos dette sidste Dyr ses, som det fremgaar af Vægtkurverne, ingen sikker vedvarende Virkning, og da Vitamin D Præparatet fra Windaus desværre slipper op, ser man sig nødt til fra 4/5 at fortsætte med det i de tidligere Forsøgsrækker omtalte Vitaminpræparat i Dosis paa 29000 Enheder Vitamin D = 1 Dr. dgl.

Umiddelbart efter, at man har paabegyndt denne sidste Indgift, indtræder et voldsomt Vægttab, Dyret bliver alment lidende, sløj, faar blodig Diarrhoe, og mors indtræder d. 11/5 1934.

Ved *Sektion* af disse to Kontrolldyr findes intet makroskopisk abnormt.

Mikroskopi af Hjerte, Lunger, Nyre, Ventrikel med Henblik paa Forkalkninger viser:

R93: Sparsom Kalk i Nyren Kalk +

Ventrikel, Hjerte, Lunger ingen Forkalkninger. Kalk 0

R94: Forkalkninger i alle Organer fordelende sig paa følgende Maade:

Nyre Kalk +++

Ventrikel Kalk +++

Hjerte Kalk +++

Lunger Kalk +++

Da 62 γ Vitamin D $\times$ 6 dgl. efter Kontrolforsøgene synes at være den mindste virksomme Dosis, begynder man 24/4 1934 at give denne Dosis Vitamin D til R91 og R92.

De øvrige Dyr udgaar af Materialet, da de dør faa Dage efter Operationen.

R91: Vægtstigning under hele Forløbet til Trods for, at man fra 4/5 1934 af de tidligere nævnte Grunde maa give Vitamin D 29000

Enheder dgl. pr. os, hvilket hos Kontrolldyret (R94) prompte gav Vægttab. Mors indtraadte paa 27. Forsøgsdag.

Under hele Forløbet er der fuldstændig Velbefindende, og Døden indtræder ganske uventet.

Sektion: Icterus. Operationssted som sædvanlig. Choledochus dilateret. Omkring v. Nyre stort Hæmatom, og i Tyndtarm og Colon ses blodigt Tarmindehold.

Den *mikroskopiske* Undersøgelse med Henblik paa Kalk viste ingen Forkalkninger.

Hjerte, Lunger, Nyre, Ventrikel Kalk 0

R92: Som det fremgaar af Vægtkurven, ser man først paa 7de Dag det endelige Vægttab indtræde. Under hele Forløbet er der fuldstændig Velbefindende, og Døden indtræder pludseligt og uventet 10de Forsøgsdag.

Sektion: Icterus. Operationssted som sædvanlig. Klar Galde i dilateret Choledochus. Omkring v. Nyre et stort Blodkoagel; iøvrigt intet makroskopisk abnormt.

Ved *Mikroskopi* med Henblik paa Kalk i Organerne findes: *Hjerte, Lunger* ingen Tegn paa Forkalkning. Kalk 0

Nyre og Ventrikel: Sparsomme Forkalkninger, som histologisk ikke frembyder noget afvigende fra det allerede talrige Gange beskrevne. Kalk +

Forkalkningsskema.

Nr.	Hjerte	Lunger	Nyrer	Ventrikel	Bemærkn.
R93	0	0	+	0	Kontrol
R94	+++	+++	+++	+++	»
R91	0	0	0	0	Opereret
R92	0	0	+	+	»

Forsøg 12.

10 Rotter, R95, R96, R98—R105 incl., sættes i Forsøg paa Fødeblanding 4.

R95 og R96 uopererede Kontrolldyr.

D. 13/4 1934 begynder man at give Vitamin D Windaus 62 γ $\times$ 2 dgl. til begge disse Kontrolldyr.

Som det fremgaar af Vægtkurverne fortsætter Vægtstigningen uforandret, hvorfor man d. 20/4 giver Vitamin D $62 \gamma \times 4$ dgl. pr. os.

Da der imidlertid ikke synes at være Virkning selv af denne Dosis, i hvert Fald indtræder den ikke saa hurtigt som ønsket, gives fra 23/4 $62 \gamma \times 12$ dgl.

Man ser nu for begge Dyrs Vedkommende, at Vægttabet øjeblikkeligt sætter ind.

5 Dage herefter dræbes R96 for at undersøge, om man saa kort Tid efter Vægttabets Indtræden er i Stand til at paavise de for Hypervitaminosen karakteristiske Forkalkninger.

Sektion: Intet makroskopisk abnormt, og ved den *mikroskopiske* Undersøgelse paavises ingen Forkalkninger i Organerne.

Hjerte, Lunger, Nyre, Ventrikel

Kalk 0

R95: fortsætter Forsøget. Da Vægttabet d. 30/4 er meget betydeligt, ophører man med at give Tillæg for at undersøge, om det virkeligt drejer sig om et Hypervitaminosesymptom, idet man i saa Tilfælde nu skulde forvente en prompte Vægtstigning. Som det fremgaar af Vægtkurven, indtræder dette Fænomen ogsaa. I Løbet af 3 Dage tager Dyret 16 g paa i Vægt.

Man fortsætter nu igen Forsøget med Indgift af Vitamin D 29000 Enheder $\times 2$ dgl. pr. os (den i de forudgaaende Forsøg anvendte Opløsning). Resultatet ses af Vægtkurven. I Løbet af 5 Dage taber Dyret atter lige saa meget i Vægt, som det tog paa i den tillægsfrie Periode, og Døden indtræder. Der blev iagttaget nogen, men dog ikke særlig voldsom Virkning paa Almenbefindendet.

Sektion: Intet makroskopisk abnormt.

Mikroskopi med Henblik paa Forkalkning viser betydelig Kalkaflejring i alle Organer anordnet paa den sædvanlige Maade.

Hjerte, Lunger, Nyre, Ventrikel

Kalk +++

De øvrige Dyr

opereres

paa vanlig Vis 17/4 1934. R105 udgaar af Materialet, da den efter 4 Dages Forløb dør af hæmorrhagisk Diathese.

Fra 24/4 gives der alle Dyrene *Tillæg:* 62γ Vitamin D Windaus $\times 12$ dgl. pr. os.

Det fremgaar af Vægtkurverne, at der for de fleste Dyrs Vedkommende gaar nogle Dage (særlig lang Tid gaar der for R99's Vedkommende), før Vægttabet sætter ind, saaledes at man til R99

og R101, R102 og R104 fra 4/5 1934 maa fortsætte af de tidligere nævnte Grunde med Vitamin D 29000 Enheder $\times$ 2 dgl. pr. os.

De nærmere Vægtforhold fremgaar iøvrigt af Kurverne, der ligesom de kliniske Symptomer viser en tydelig Hypervitaminosis D, som dog indtræder senere og er mere protaheret i sit Forløb end hos Kontrolldyret.

Døden indtræder efter henholdsvis 10, 10, 25, 7, 12, 20, 5 og 24 Dage.

Ved *Sektionen* findes for alle Dyr's Vedkommende Icterus. Operationsstedet som sædvanlig. Choledochus dilateret og endvidere ses følgende specielle Forhold:

R98: Stor fri intraperitoneal Blødning.

R100: Smaablødninger omkring Snuden. Ingen Xerophthalmi, men en stor Tungeabsces. I venstre Lunge ses spredte pneumoniske Foci.

Ved den histologiske Undersøgelse for eventuelle Forkalkninger i Organerne findes følgende Forhold (hvor der optræder Kalk, frembyder Anordningen og Lokalisationen i Vævet intet fra det tidligere beskrevne forskelligt).

R98. Nyre	Kalk +
Øvrige Organer	Kalk 0
R99. Nyre	Kalk +
Lunger	Kalk (+)
Øvrige Organer	Kalk 0
R100. Nyre	Kalk +
Øvrige Organer	Kalk 0
R101. Nyre	Kalk ++
Øvrige Organer	Kalk 0
R102. Nyre	Kalk +
Øvrige Organer	Kalk 0
R103. Nyre	Kalk +
Lunger	Kalk (+)
Øvrige Organer	Kalk 0
R104. Hjerte	Kalk ++
Nyrer, Ventrikel, Lunger	Kalk +++

Forkalkningsskema.

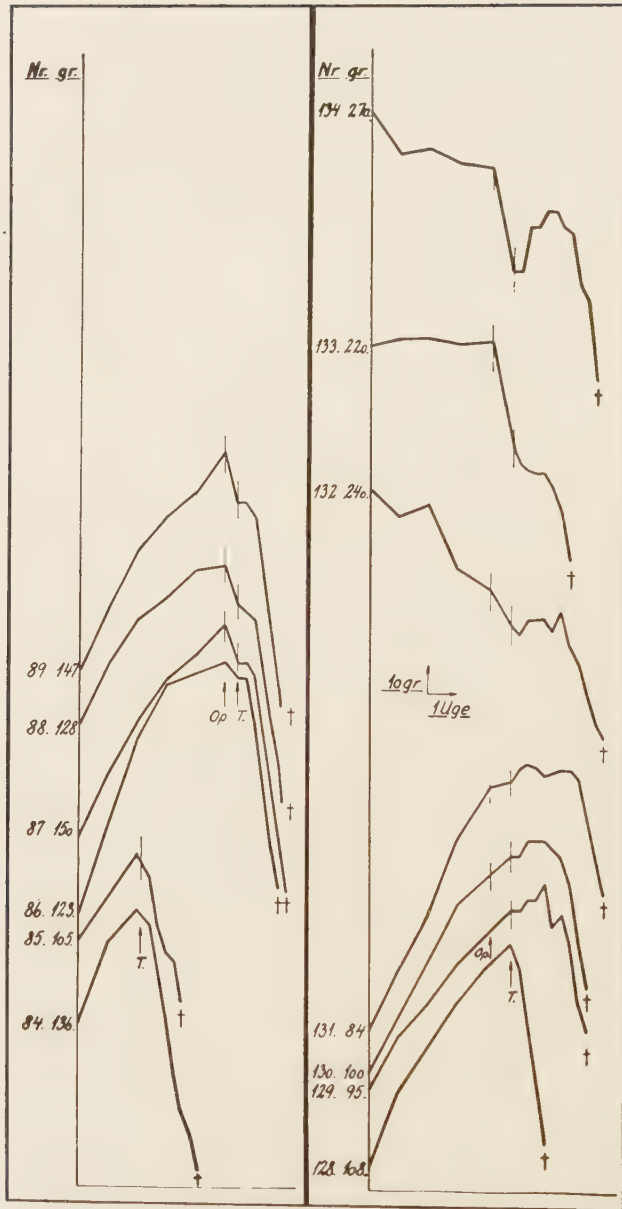
Nr.	Hjerte	Lunger	Nyrer	Ventrikel	Bemærkn.
R95	- - -	- - -	+ + +	- - -	Kontrol
R96	0	0	0	0	»
R98	0	0	+	0	Opereret
R99	0	(+)	+	0	»
R100	0	0	+	0	»
R101	0	0	+++	0	»
R102	0	0	+	0	»
R103	0	(+)	+	0	»
R104	++	+++	+++	+++	»

Af hele Forsøgsserien fremgaar, at det har været muligt hos Rotter med eksperimentel Occlusionsicterus at paavise de for Hyper-
 vitaminosis D typiske Symptomer, saavel klinisk som histologisk,
 og det er hermed givet, *at en Resorption af Vitamin D kan foregaa
 ved total Galdemangel i Tarmen*, idet man ikke paa noget Tids-
 punkt under Forsøgene har kunnet paavise Galdefarvestof i fæces
 ved talrige Stikprøver, og heller ikke ved Sektionen har set nogen
 Perforation fra den dilaterede Choledochus til Mave-Tarmkanalen
 trods omhyggelig Undersøgelse derfor.

Hvis man sammenholder Vægtkurverne for de opererede Dyr
 med de uopereredes, vil man imidlertid se, at Vægttabet i det over-
 vejende Antal Tilfælde indtræder senere ved Choledochusspærring,
 og dette kunde tyde paa, at Resorptionen eller i hvert Fald Virk-
 ningen af Vitamin D er kompromitteret af Galdemanglen, resp. Ic-
 terus.

Denne Mistanke vil yderligere blive bestyrket ved et Blik paa
 Forkalkningsskemaerne, som i det overvejende Antal Tilfælde viser
 betydelig mindre udtalt Forkalkning i Organerne hos de opererede
 Dyr end hos Kontroldyrene.

Konklusionen maa derfor blive: *Ved chronisk Occlusionsicterus
 (fuldstændig Galdemangel i Tarmen) kan der foregaa en Resorption
 af Vitamin D fra Tarmkanalen, men Resorptionen (eller i hvert Fald
 Virkningen) af Stoffet synes nedsat ved Sammenligning med nor-
 male Kontrol dyr.*



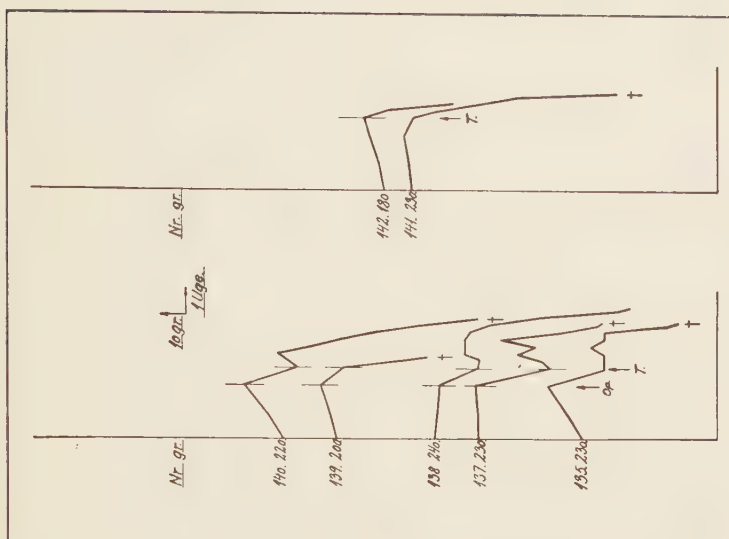
Vægtkurver.

Hypervitaminosis D.

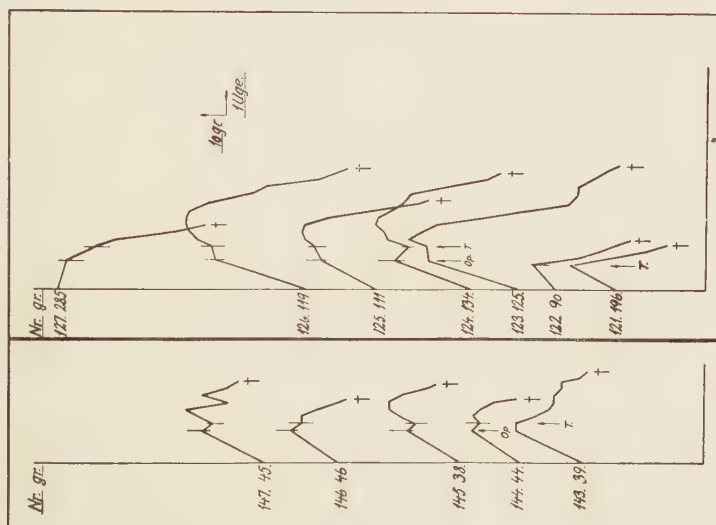
Forsøg 6.

Forsøg 7.

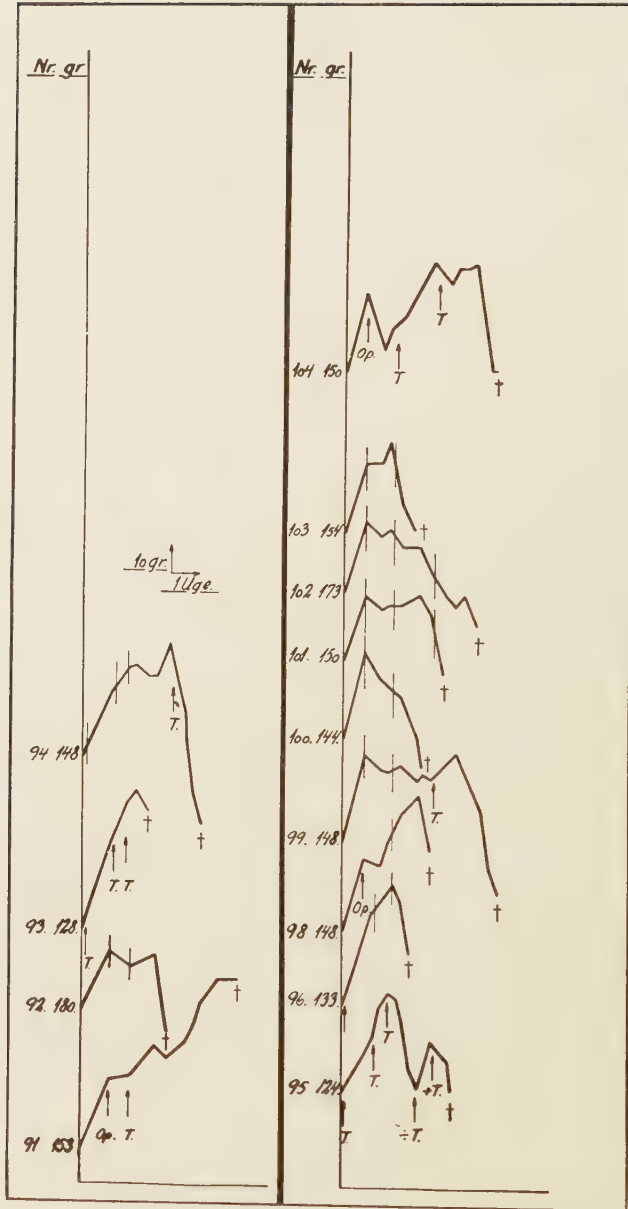
Op. = Operation. T. = Tillæg.



Vægtkurver.
Hypervitaminosis D.
Forsøg 10.
Op. = Operation. T. = Tillæg.



Vægtkurver.
Hypervitaminosis D.
Forsøg 9.
Op. = Operation. T. = Tillæg.



Vægtkurver.

Hypervitaminosis D.

Forsøg 11.

Forsøg 12.

Op. = Operation. T. = Tillæg.



Fig. 3. R141. Myocardium. Kalken ses aflejret som uregelmæssige Pletter og Strøg i Muskulaturen og i Karvæggene, saa dissee præsenterer sig som trukket op med Tusch.

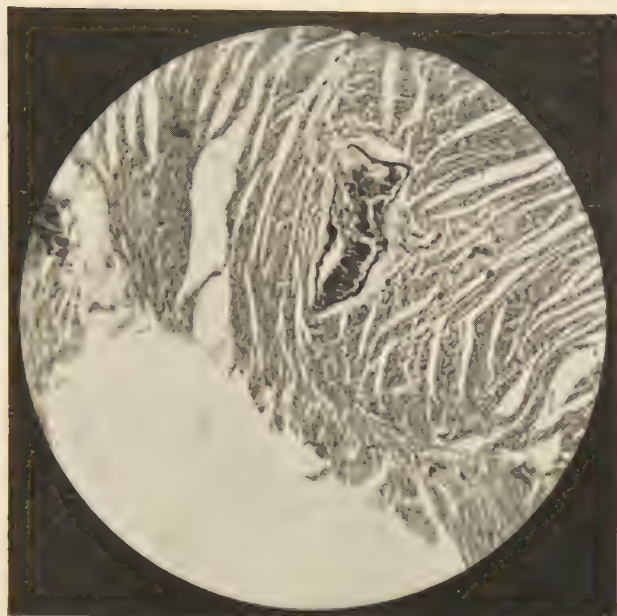


Fig. 4. R138. Myocardium. Ingen Kalk i Muskulaturen og kun delvis Forkalkning af en Karvæg.

Uopereret Dyr.

Lunger.

Choledochusspærring.

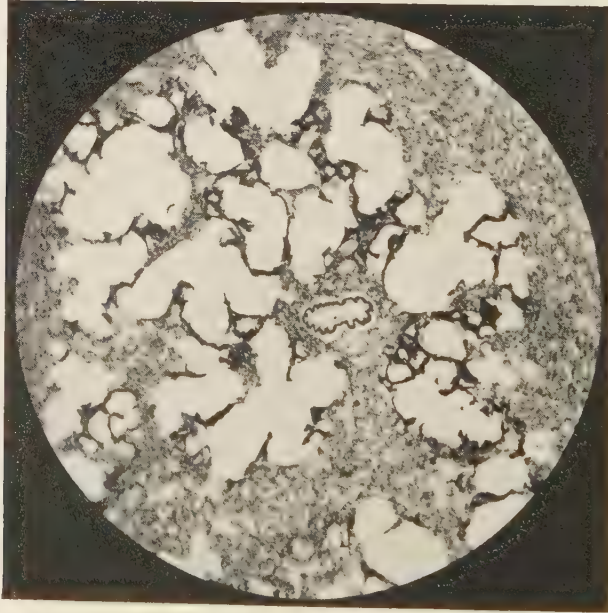


Fig. 5. R95. Betydelig Kalkaflejring i Alveolevæggene.

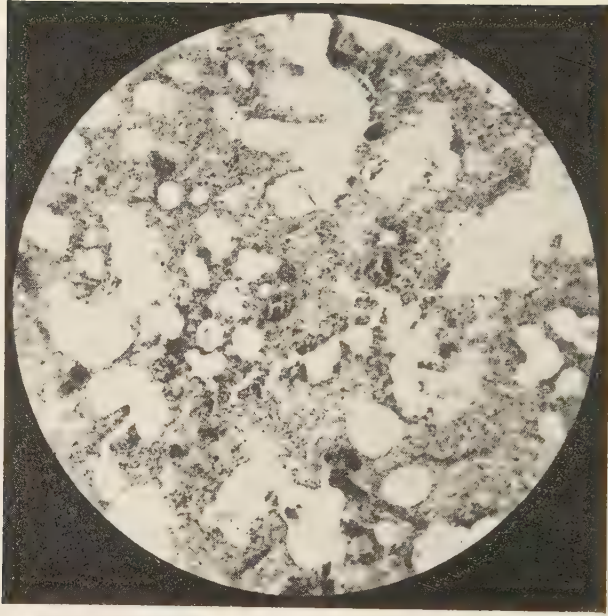


Fig. 6. R88. Spredt i Vævet ganske fine, punktformede Kalkaflejringer.

Uopereret Dyr.

Nyrer.

Cholelithussperring

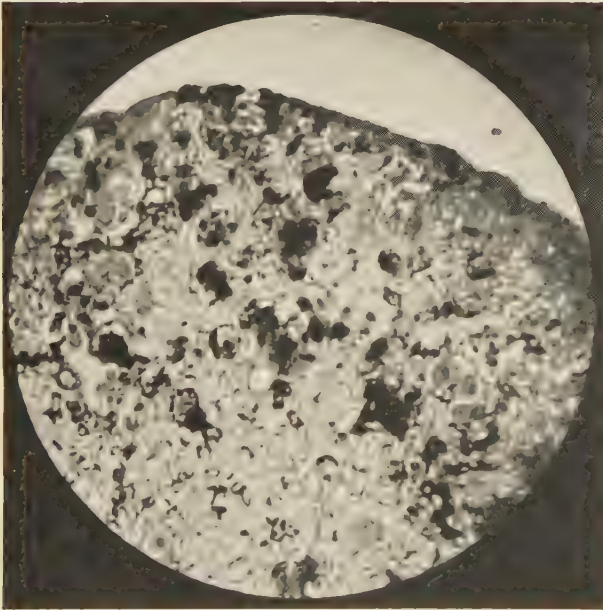


Fig 7. R122. Svære, udbredte Kalkaflejringer i typisk Anordning.

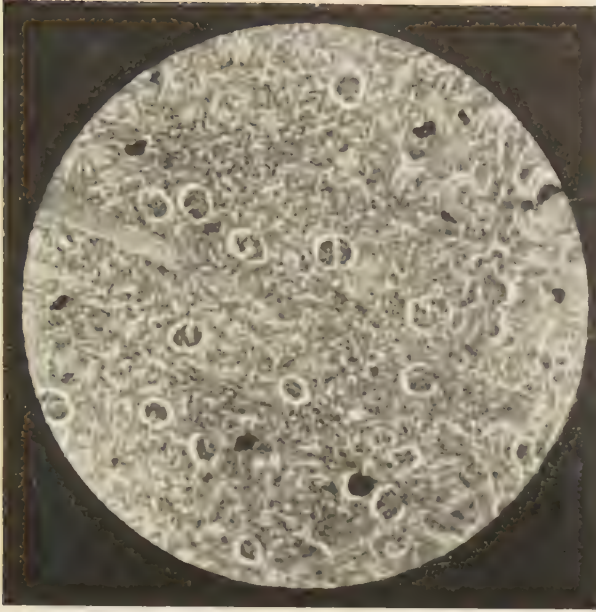


Fig. 8. R128. Ganske enkelte, spredte Kalkaflejringer.

Uopereret Dyr.

Ventrikel.

Choledochusspærring.

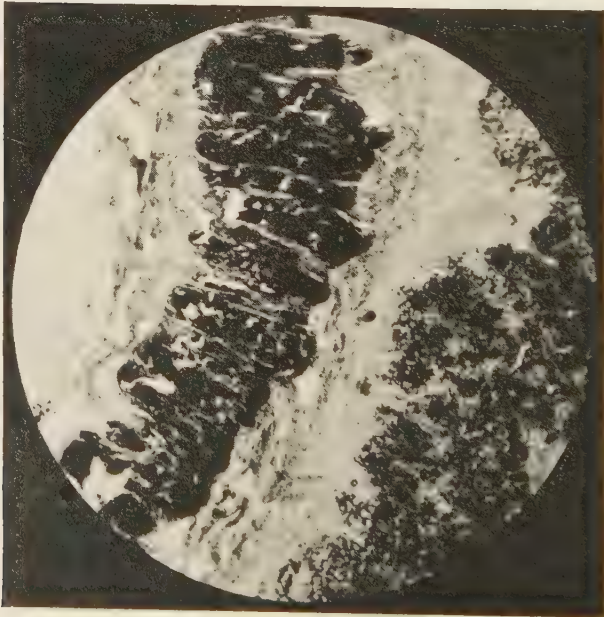


Fig. 9. R85. Voldsom Kalkinfiltrat. saavel i Slimhinden som dybere i Væggen.

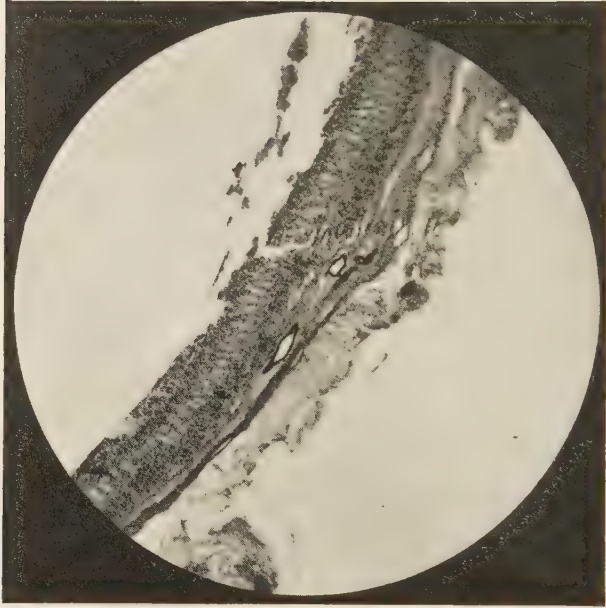


Fig. 10. R88. Der ses kun Kalk i Væggen af et Par Smaakar.

b) *Oral Administrering af Vitamin D til Rachitisrotter med Occlusionsicterus.*

Vi har i forrige Afsnit set, at Resorption af Vitamin D er mulig ved fuldstændig Galdemangel i Tarmen, men kunnet formode, at Resorptionen eller i hvert Fald Virkningen af Vitamin D var nedsat.

Den Opgave, der nu naturligt melder sig, maa være at søge at finde et mere prægnant Udtryk for den sandsynligvis nedsatte resorptive Virkning af Stoffet under de givne Betingelser.

Bedst bestemmes Vitamin D kvalitativt og kvantitativt efter den præventive Rottemetode, som den er sat i System paa Statens Vitamin-Laboratorium.

Efter denne Metode forstaar man ved en effektiv, præventiv Rottedosis Vitamin D, den daglige Dosis, som i en Forsøgsperiode paa 4 Uger har kunnet forebygge Rachitis hos en 4 Ugers Rotte paa rachitogen Kost.

5 effektive, præventive Rottedoser = 1 international Enhed Vitamin D.

Denne Metode forudsætter saaledes, at Dyrenes Levetid under de givne Forsøgsbetingelser maa være mindst 4 Uger, noget man vel hyppigt vil kunne opnaa hos opererede rachitiske Dyr, men noget man dog a priori ikke vil kunne regne med for største Delen af Dyrenes Vedkommende.

Jeg har derfor udført alle efterfølgende Forsøg med rachitiske Rotter efter den curative Metode. Jeg har herved opnaaet ved hyppig Røntgenkontrol at kunne følge den helbredende Virkning af det pr os eller parenteralt tilførte Vitamin D Skridt for Skridt og samtidig opnaaet, at Tabet af Dyr paa Grund af den postoperative Mortalitet ved Avitaminosen er blevet mindst mulig.

Alle Forsøgsrotterne er holdt i Mørke under hele Forsøgsperioden. 4 Uger gamle er de blevet sat paa McCollums rachitogene Kost, 3143. Efter 4 Ugers Forløb er Rachitens Grad kontrolleret ved Røntgenfotografering af venstre Knæledsregion som tidligere beskrevet, og Tibiaepifyseliniens Bredde er brugt som Indikator for Rachitens Grad.

Jeg har herefter tilført Dyrene Vitamin D i Form af Ultranol »Ferrosan« fortyndet med Jordnøddolie i passende stigende Doser og ved ugentlig Røntgenkontrol iagttaget den curative eller manglende Virkning af det tilførte Vitamin D.

Forsøg 13.

6 Rotter, Kuld 2136, f. 10/7 34 (R148—R153 incl.) sættes 10/8 34 paa McCollums rachitogene Kost.

R148 og R151 opnaar ikke at faa Rachitis i Løbet af 9 Uger og udgaar derfor af Forsøget.

Tilbage er saaledes R149, der er uopereret Kontrolldyr, og R150, R152 og R153, der tjener som opererede Forsøgsdyr.

R149 har 12/10 34 Rachitis +++.

Den 20/10 34 begynder man at give 5 eff. præv. Vitamin D Enheder dagl.

D. 27/10 *Røntgenfotografering*: Tydelig Effekt af Vitaminet i Form af begyndende Forkalkning af Epifyselinien.

Forsøget fortsættes, og d. 16/11 34 viser Røntgenfot. ikke længere Rachitis, idet Epifyselinien er totalt lukket og Knoglerne stærkt kalkholdige.

Dyret dræbes, og *Sektion* viser intet makroskopisk abnormt. (Dyret fotograferes under Sektion). Fig. 1.

R150: D. 12/10 34 viser Røntgenfot. Rachitis +.

D. 16/10

Operation

paa sædvanlig Vis.

Fra 20/10 34 *Tillæg* af 5 eff. præv. Vitamin D Enheder dgl.

D. 16/11 viser Røntgenfot., at Rachiten er skredet noget frem, Tibiaenden er mere excaveret end d. 12/10, intet Tegn paa curativ Effekt. Der ses spontan Fractur af saavel tibia som fibula i øverste ⅓.

Rachitis ++

Indtil i Gaar fuldstændig Velbefindende, i Dag er Dyret pludselig anæmisk og sløj, hvorfor det dræbes.

Sektion: Icterus. Blodigt Sekret om Snuden. Ingen ydre Tegn paa avitaminosis A. I begge Lunger spredte Pneumonier. Leveren let granuleret som Udtryk for en Cirrhose, bleg, ictærisk.

Choledochus enormt dilateret til en »Kæmpegaldeblære« af Størrelse som en stor Hasselnod, indeholdende klar Galde. Milten noget forstørret, men makroskopisk naturlig. I cavum abdominis store Mængder flydende Blod. (Dyret fotograferet under Sektion). Fig. 2.

R152. D. 12/10 *Røntgenfot.*

Rachitis +

D. 16/10 34

Operation

paa vanlig Vis.

Fra 20/10 34 *Tillæg* af 5 eff. præv. Vitamin D Enheder dgl. pr os.

Fra 28/10 34 ses ikke længere Icterus, som har været tydelig og stærk indtil da, ligesom Urinen, der under første Del af Forsøget viste +++ Gmelins Reaktion, nu er blevet farveløs og ikke længere indeholder Galdefarvestoffer. Fæces viser svag Galdefarvestofreaktion.

Man formoder en Gendannelse af Forbindelsen mellem Galdeveje og Tarm.

D. 16/11 viser *Røntgenfot.* ÷ Rachitis. Dyret dræbes. *Sektion:* Intet abnormt udover følgende: Duodenum fastlodet til Operationsstedet i hilus hepatis med en ganske kort, gendannet »duct. chol.« – Perforation efter den første Udspiling af Galdegangen.

R153. D. 12/10 *Røntgenfot.:*

Rachitis +++

D. 16/10

Operation

paa vanlig Vis.

Fra 20/10 *Tillæg* af 5 eff. præv. Vitamin D Enheder dgl. pr os.

Dyret sløjer stærkt af fra 24/10 og mors indtræder 27/10 34.

Røntgenfot. viser

Rachitis +++

altsaa ingen curativ Effekt paa et Tidspunkt, da den uopererede Kontrol (R149) viste tydeligt Tegn paa Bedring af Rachiten.

Sektion: Ingen ydre Tegn paa avitaminosis A og iøvrigt intet abnormt udover følgende: + Icterus. Ventriklen dilateret, fyldt med flydende Blod. Operationssted som sædvanlig. Choledochus dilateret af klar Galde.

Angaaende Vægtforholdene se Kurverne. Der gør sig en vis Tendens gældende til Vægtstandsning; kun R152 med den gendannede Forbindelse mellem Galdeveje og Tarm viser normal Vægtstigning. Disse Forhold vil senere blive diskuteret.

I Forsøgsrækken indgik ogsaa Dyrene R154, R155 (Kuld 2144, f. 16/7 34) og R156 (Kuld 1238, f. 16/7 34).

R156 udgaar, da den ikke faar Rachitis.

R155 udgaar, da den dør efter at have faaet *Tillæg* i 3 Dage.

For R154's Vedkommende har man ved en Fejltagelse ikke faaet noget Kontrol-Røntgenfotografi, hvorfor den ikke kan indgaa i Materialet med Henblik paa VitaminD Resorptionen. Den er *opereret* 16/10 34, død 2/11 34.

Af Vægtkurverne ses Vægtstandsning, og ved *Sektionen* paavises en lille Tungeabsces og i vesica en Del ganske smaa, sorte Blærekon-

kremlenter. Omkring begge Nyrer en kolossal retroperitoneal Blødning. Thorax: Pneumonia duplex og brunligt exsudat i pleura. ÷ Xerophthalmi.

Disse Dyr vil blive taget til Indtægt for den senere fremsatte Teori om Vitamin A Mangel hos Rachitisdyr med Occlusionsicterus og medregnet ved Opgørelsen af Antallet af hæmorrhagiske Diath. i Materialet.

Forsøg 14.

3 Rotter, Kuld 2157, f. 7/9 34 (R164—R166 incl.) bruges til at supplere forrige Forsøgsrække.

Fra 12/10 34 McCollums rachitogene Kost 3143.

D. 9/11 viser *Røntgenfot.*:

<i>R164</i>	Rachitis ++
<i>R165</i>	Rachitis +++
<i>R166</i>	Rachitis ++

R164 uopereret Kontrolldyr.

Fra 15/11 *Tillæg* af 5 eff. præv. Vitamin D Enh. dgl. pr os.

D. 30/11 *Røntgenfot.* Rachitis ÷,

altsaa fuldstændig Helbredelse paa 2 Uger.

R165 og *R166* opereres

d. 12/11 34 paa vanlig Vis.

Fra 15/11 samme *Tillæg* som *R164*.

D. 30/11 viser *Røntgenfot.* for begge Dyrs Vedkommende Rachitis +++

og Fract. crur., d. v. s. uforandrede Forhold hos *R165*, Fremadskriden af Rachiten hos *R166*. Altsaa ingen curativ Effekt af Vitamin D.

Sektion. 1/12 34: *R164*: intet makroskopisk abnormt.

R165: + Icterus. Blodigt Sekret om Snuden. Ingen ydre Tegn paa avitaminosis A. Operationsstedet som sædvanlig. Leveren let granuleret. Ventriklen fyldt med Blod. ÷ Urinvejskonkremlenter. Iøvrigt intet abnormt.

R166: + Icterus. Blod omkring Snuden. Ingen Tegn paa avitaminosis A. Operationsstedet som sædvanlig. Leveren fint granuleret, icterisk. Milten forstørret. Iøvrigt intet abnormt.

Af Vægtkurverne ses en tydelig Forskel mellem opererede og uopererede Dyr, idet der hos de første gør sig Tendens til Vægtstandsning gældende.

Sammenholdt med forrige Forsøgsrække tager Forholdene for Rachitis Vedkommende sig saaledes ud skematisk opstillet.

Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 14.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 7 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 15 D. eft. 1. Tillæg	Rach. Gr. 27 D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R149	+++	++		÷	Kontrol
R150	+	+		++	
R152	+	+		÷	Perforation.
R153	+++	+++			Mors 7 Dage eft. 1. Tillæg
R164	++		÷		Kontrol
R165	+++		+++		
R166	++		+++		

Ved Indgift af 5 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D pr os dgl. til 5 Rotter med Rachitis og Occlusionsicterus paavises altsaa hos 4 ingen Resorption af Vitamin D i Sammenligning med Kontrolldyrene i en Periode paa indtil 4 Uger.

Hos 1 Dyr ses Resorption, men her fandtes Perforation fra Galdevejene til Tarmkanalen.

Forsøg 15.

6 Rotter af samme Kuld, 1294, f. 12/9 34.

(R158—R163 incl.) sættes paa McCollums rachitogene Kost d. 12/10 34.

R158 ÷ Kontrolldyr, d. v. s. et uopereret Kontrolldyr, som intet Vitamintillæg faar.

R159 + Kontrolldyr, d. v. s. et uopereret Kontrolldyr, som faar Vitamintillæg.

R160—R163 er opererede Forsøgsdyr.

Røntgenundersøgelse af alle Dyrene d. 9/11 viser Rachitis henholdsvis (+), ++, ++, ++, ++ og ++.

D. 12/11

opereres

R160—R163 incl. paa vanlig Vis.

Fra 15/11 gives til de opererede Dyr og +Kontrollen *Tillæg*: 50 præv. eff. Vitamin D Enheder dgl. pr os (2 Dr. Ultranolopløsn.). Til ÷Kontrollen gives 2 Dr. Jordnødotie dgl.

Røntgenfot. 23/11 viser følgende Forhold:

R158	Rachitis +
altsaa Fremadskriden af Rachiten.	
R159	Rachitis +
tydelig Helingstendens med begyndende Forkalkning af Tibiaepifysen; og der ses en med rigelig Callus helet Fibulafractur.	
R160	Rachitis (+)
d. v. s. tydelig Helingstendens.	
R161	Rachitis ++
d. v. s. uforandret Rachitis.	
R162	Rachitis +++
altsaa tydelig Fremadskriden; der ses stærkere excavering af øverste Tibiaende.	
R163	Rachitis ++
d. v. s. at Rachiten har holdt sig uforandret.	

I Løbet af 8 Dage er der saaledes paavist tydelig resorptiv Virkning af Vitamin D hos +Kontrollen og hos et af de opererede Dyr — R160. Hos dette Dyr ses imidlertid fra 20/11 sikker Tilbagegang af Icterus; man kan ikke længere paavise Galdefarvestof i Urinen, og fæces giver svag positiv Sublimatprøve paa Galdefarvestof. Man maa saaledes hos dette Dyr formode en gendannet Forbindelse mellem Galdeveje og Tarm.

Hos de øvrige opererede Dyr ses paa dette Tidspunkt ingen resorptiv Virkning af Vitamin D.

D. 30/11, d. v. s. 15 Dage efter 1. *Tillæg*, viser *Røntgenfotografering* følgende:

R158	Rachitis +
R159	Rachitis ÷
R160	Rachitis ÷
R161	Rachitis ++
d. v. s. uforandrede Forhold.	

R162

Rachitis +++

hvilket ligeledes er uforandrede Forhold.

R163

Rachitis ++

altsaa ingen synlig resorptiv Virkning.

Efter 15 Dages Indgift af den angivne Vitamin D Dosis har man altsaa opnaaet at faa helbredt + Kontrollen og 1 opereret Dyr (R160), som ogsaa efter 8 Dage viste tydelig resorptiv Virkning. Hos de øvrige opererede Dyr saa man ingen Virkning af det tilførte Vitamin D.

Ved Betragtning af Vægtkurverne for disse Dyr ses en utvivlsom Tendens til Vægtstandsning hos alle Operationsdyr i Sammenligning med Kontrolldyrene R158 og R159.

Sektion 1/12 34:

R158 og R159 intet makroskopisk abnormt.

R160: Ingen ydre Tegn paa avitaminosis A. ÷ Icterus. Operationssted: Choledochus let dilateret; ved Opklipping af Duodenum's Forvæg og forsigtigt Tryk paa Choledochus ser man Galden strømme ind i Tarmens lumen; der er altsaa kommet en Perforation fra den dilaterede Choledochus til Duodenum. Iøvrigt paavises intet abnormt.

R162: Blod omkring Snuden. + Icterus. Ingen Xerophthalmi eller andre Tegn paa avitaminosis A.

Thorax: en Del flydende Blod i Pleurarummet. Lungerne smaa og atelektatiske. Operationsstedet som sædvanlig. Iøvrigt intet abnormt.

R163: Blod omkring Snuden. ÷ Xerophthalmi. Lille Tungeabsces. Ved Aabning af Abdomen udstømmer rigeligt flydende Blod. Operationsstedet som sædvanlig; Choledochus mægtigt dilateret af klar Galde. Leveren bleg, anæmisk, icterisk, let granuleret. I Blæren talrige, ganske smaa, sorte Urinvejskonkrementer. Iøvrigt intet abnormt.

Der er saaledes hos dette Dyr foruden Vægtforholdene paavist saavel Tungeabsces som Urinvejskonkrementer, Tegn, som kunde tyde i Retning af en avitaminosis A.

R161 dør spontant d. 30/11. Ved *Sektionen* paavises Blod omkring Snuden, ingen ydre Tegn paa avitaminosis A. + Icterus. Stor, fri Blødning i Peritoneum. Operationsstedet som sædvanlig. Iøvrigt intet abnormt.

Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 15.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Gr. 8 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 15 D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R158	(+)	+	+	÷ Kontrol
R159	++	+	÷	+ Kontrol
R160	++	(+)	÷	Perforat.
R161	++	++	++	
R162	++	+++	+++	
R163	++	++	++	

Ved Indgift af 50 eff. præv. Vitamin D Enheder dgl. pr os til 4 Rachitidyr med Occlusionsicterus ses saavel efter 8 som efter 15 Dage hos 3 Dyr ingen resorptiv Virkning; resorptiv Virkning hos 1 Dyr, paa hvilket man klinisk og ved Sektion kunde paavise Perforation fra Galdeveje til Tarm.

Forsøg 16.

12 Rotter af forskellige Kuld (R195, R196, R202, R203, R213—R220 incl.) er 4 Uger gamle sat paa McCollums rachitogene Kost. De har samtidig alle faaet forskellige Tillæg af Vitamin D Præparater paa Statens Vitamin-Laboratorium, men i saa smaa Doser, at det ingen Rolle spiller for nærværende Forsøg.

Ved Røntgenfot. d. 14/12 34 findes da ogsaa hos alle Dyrene tydelig Rachitis.

D. 20/12 34

Operation

paa vanlig Vis af R195, R196, R202, R203, R213—R216 incl.

R217 og R219: ÷ Kontrol.

R218 og R220: + Kontrol.

R196 udgaar af Materialet, idet den dør 2 Dage efter Operationen, uden at man ved Sektionen kan paavise Dødsårsagen.

R213 og R216 udgaar ligeledes af Materialet paa Grund af for kort postoperativ Levetid (henholdsvis 7 og 9 Dage).

Til de øvrige Dyr gives Tillæg: 50 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D dgl. pr os (2 Dr. Ultranolopløsning). Til ÷ Kontrollerne gives fra 27/12 34 2 Dr. Jordnøddolie dgl. pr os.

Ved Kontrolrøntgenfot. 8 Dage efter 1. Tillæg finder man, at Rachiten hos R195 er skredet frem, idet øvre Tibiaende er mere excaveret og Epifyselinien bredere end før Operationen.

Det samme er Tilfældet hos *R202*, *R215* og hos de 2 $\div$ *Kontroller* *R217* og *R219*, saaledes at man ikke har kunnet iagttage nogen resorptiv Virkning i Løbet af den angivne Tid hos disse Dyr.

R203 viser uforandret stærk Rachitis og slutter sig saaledes til ovennævnte Gruppe, hvorimod *R214* paa dette Tidspunkt viser tydelig Tilbagegang af Rachiten og saaledes har kunnet resorbere og udnytte i hvert Fald noget af det tilførte Vitamin D.

Dette sidste er som venteligt ogsaa Tilfældet hos $+$ *Kontrollerne*, der begge viser tydelig begyndende Forkalkning i Epifyselinien.

Man fortsætter Forsøget og 15 Dage efter 1. Tillæg kontrollerer man paany ved *Røntgenfot.* Rachitens Grad.

Det viser sig nu ved Sammenligning med sidste Røntgenkontrol, at *R195*, *R202*, *R203*, *R215*, *R217* ($\div$ *Kontrol*) og *R219* ($:$ *Kontrol*) viser uforandret stærk Rachitis, mens *R214* og begge $+$ *Kontroller* (*R218* og *R220*) udviser Billedet af en fuldstændig ophelet Rachitis.

Af Vægtkurverne fremgaar det, at der hos alle Operationsdyrene iagttages Vægtstandsning—Vægttab, medens alle Kontrol dyr fortsat stiger kontinuerlig i Vægt.

Alle Dyrene dræbes umiddelbart efter sidste Røntgenkontrol og ved *Sektion* findes følgende Forhold:

R195: $+$ Icterus. Lidt blodigt Næseflod. Ingen ydre Tegn paa Vitamin A Mangel. Lille Tungeabsces. Pneumoni i v. Lunge. Operationsstedet frembyder intet nyt.

R202: Mager, ictrisk, med brunligt skorpet Sekret om Snuden. Ingen ydre Tegn paa Vitamin A Mangel. Ved Aabning af Abdomen udstrømmer flere cm³ flydende Blod. Operationssted: intet særligt at bemærke. Leveren let granuleret.

R203: Ictrisk; Ernæringstilstand kun nogenlunde. Ingen ydre Tegn paa Vitamin A Mangel. Leveren granuleret. Paa Operationsstedet ses intet nyt.

R214: Taalelig Ernæringstilstand. Lidt blodigt Sekret i mediale Øjenkrog og omkring Snuden. $+$ Icterus. Lille Absces i venstre Side af Tungen. Pneumoni i begge Lunger. Leveren fint granuleret. Ictrisk. Choledochus enormt dilateret, mere end hasselnødstor, indeholdende tynd, brunlig, grumset Galde. Der kan iøvrigt ikke paavises noget abnormt, specielt ingen Tegn paa Perforation fra Choledochus til Tarmkanalen, noget, der heller ikke klinisk har været Tegn paa.

R215: Ingen ydre Tegn paa Vitamin A Mangel. + Icterus. Store, brunlige Skorper om Snuden. Leveren fint granuleret. Iøvrigt intet abnormt, idet Operationsstedet intet nyt frembyder.

R217—R220 *incl.* viser intet særligt bemærkelsesværdigt.

R213, der som nævnt udgaar af Materialet til Bedømmelse af Vitamin D Resorptionen, viste ved *Sektion* Icterus og blodigt Indhold af øverste $\frac{1}{2}$ af Tyndtarmen.

R216 var ligeledes ictærisk og frembød Tegn paa hæmorrhagisk Diathese, idet der dels var Blødning fra Abdominalsaaret, dels Udspiling af Ventrikel og Tyndtarm med mørkt, blodigt Indhold. Iøvrigt intet abnormt.

Disse to Dyr vil saaledes kunne indgaa i Materialet til Belysning af den hæmorrhagiske Diatheses Forekomst.

Nedenstaaende Skema viser Rachitens Forløb hos det samlede Antal Dyr i Forsøgsrækken.

Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 16.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 8 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 15 D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R195	++	+++	+++	
R202	++	+++	+++	
R203	+++	+++	+++	
R214	+++	(+)	÷	
R215	+	++	+-	
R217	+	+++	+++	÷Kontrol
R218	++	(+)	÷	+Kontrol
R219	++	+++	+++	÷Kontrol
R220	+	(+)	÷	+Kontrol

Det fremgaar heraf, at saavel efter 8 som efter 15 Dages Indgift af 50 eff. præv. Rotteenheder Vitamin dgl. pr os til 5 Rachitisdyr med Occlusionsicterus, viser 4 Dyr ingen resorptiv Virkning, 1 Dyr Resorption og Udnyttelse af Vitaminet.

De uopererede +Kontrol dyr viser begyndende Helbredelse af Rachiten efter 8 Dages Forløb og fuldstændig Helbredelse efter 15 Dage paa den samme Dosis Vitamin D.

Sammenholder vi dette med Resultatet af forrige Forsøgsrække, viser det sig, at *kun et af de opererede Dyr har været i Stand til at resorbere og udnytte det tilførte Vitamin D (50 Enheder dgl. pr os). Hos alle de øvrige opererede Dyr har den resorptive Virkning været kompromitteret.*

Forsøg 17.

I denne Forsøgsrække undersøges, om man ved at stige med Vitamin D Dosis til det dobbelte, skulde kunne opnaa en øget resorptiv Virkning.

5 Rotter af samme Kuld, f. 28/9 34 sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa McCollums rachitogene Kost.

4 Uger efter kontrolleres Rachitens Grad ved *Røntgenfot.*, og man finder følgende:

<i>R186</i>	Rachitis	+++
<i>R187</i>	Rachitis	+++
<i>R188</i>	Rachitis	++
<i>R189</i>	Rachitis	+++
<i>R190</i>	Rachitis	+++

R186 er uopereret + Kontrolldyr. *De øvrige Dyr opereres* paa vanlig Vis d. 27/11 34.

Fra 1/12 34 gives til alle Dyrene *Tillæg* 100 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D dgl. pr os, og Rachitens Grad kontrolleres ved *Røntgenfot.* 6 Dage og 13 Dage efter 1. *Tillæg*.

Efter 6 Dage findes tydelig Helingstendens hos *R186*, *R188*, *R189* og *R190*, men ingen Heling hos *R187*.

Efter 13 Dages Forløb findes stadig ingen Helingstendens hos *R187*, men der er kommet fuldstændig Helbredelse hos de øvrige Dyr.

Dyrene dræbes umiddelbart efter sidste Røntgenkontrol (*R188* dør dog spontant samme Dag) og *Sektion* viser følgende:

R186. Intet abnormt.

R187. Operationssted som sædvanlig. Choledochus dilateret af klar Galde. Intet Tegn paa avitaminosis A. + Icterus.

R188. Icterus. Let blodigt Sekret om Snuden. Ingen ydre Tegn paa avitaminosis A. Pleurahulen opfyldt af et stort Blodkoagel. Paa Operationsstedet ses ingen dilateret Choledochus, men en lille Nekrose i forreste Leverrand, hvilket beror paa følgende Forhold: under

Operationen gled Ligaturen af øverste Choledochusende; da man ikke paa ny kunde faa ligeret den tynde og korte Streng, maatte man med en Pean fatte baade Choledochus og en Snip af Levervævet og ligere dette en bloc. Virkningen af Operationen har imidlertid været ganske som hos alle de øvrige opererede Dyr.

Iøvrigt ses intet abnormt.

R189. Udover at højre Testis er hæmorrhagisk infarceret, ses intet abnormt. + Icterus. Operationssted som sædvanlig.

R190 frembyder heller ikke bemærkelsesværdige patologiske Forandringer. Operationsstedet som sædvanlig.

I Skemaform tager Forløbet af Rachitis sig saaledes ud:

Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 17.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 6 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 13 D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R186	+++	(+)	÷	+ Kontrol
R187	+++	+++	+++	
R188	++	(+)	÷	
R189	+++	(+)	÷	
R190	+++	+	÷	

Vi møder her det modsatte Forhold af det, man fandt i forrige Forsøgsrække. Medens den resorptive Virkning i Forsøg 16 kun kunde paavises hos et opereret Dyr, ser man her, at alle Operationsdyrene har resorberet og udnyttet Vitaminet med Undtagelse af et, R187, og Resorptionen og Udnyttelsen af Vitaminet er i denne Forsøgsrække forløbet ganske parallelt hos opererede og uopererede Dyr.

Man synes altsaa nu at nærme sig den Dosis, der er saa stor, at Forskellen i den resorptive Virkning hos icteriske og normale Dyr ikke længere gør sig saa stærkt gældende overfor den brugte Indikator (Rachitis).

Som det tidligere er vist, kan den nedsatte resorptive Virkning dog endnu spores ved Indgift af enorme Doser Vitamin D (Hypervitaminoseforsøgene).

For Vægtforholdenes Vedkommende møder man ogsaa i dette Forsøg det Forhold, at der hos Operationsdyrene gør sig en Tendens til Vægtstandsning gældende, omend ikke saa udtalt som i sidste Forsøgsrække.

Forsøg 18.

Forholdene belyses yderligere ved efterfølgende Forsøg. 9 Rotter af samme Kuld, f. 21/10 34, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødeblanding McCollum 3143. De har alle samtidig faaet et Tillæg af Vitamin D paa Statens Vitamin-Laboratorium, men Dosis har været saa lille, at det ingen Rolle spiller for Rachitens Udvikling og for nærværende Forsøg.

D. 21/12 34 har alle Dyrene Rachitis i middelsvær og svær Grad. R228 + Kontrol, R229 ÷ Kontrol.

De øvrige Dyr R221—R227 incl. *opereres*
d. 21/12 34.

Fra 27/12 34 *Tillæg* af 100 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D dgl. pr os, og som tidligere kontrolleres Rachitens Grad ved *Røntgenfot.* (8 og 16 Dage efter 1. *Tillæg*).

Det viser sig herved, at der efter 8 Dages Forløb er tydelig resorptiv Virkning hos R221, R225 og R228, mens man hos de øvrige Dyr ingen Effekt kan spore, ja Rachiten er endog hos R223 og R224 skredet frem, ligesom dette ses at være Tilfældet hos ÷ Kontrollen.

Efter 16 Dages Forløb findes Rachiten udhelet hos R221 og R228 og i Tilbagegang hos R223, R224, R227, mens den holder sig uforandret hos R222, R226 og R229 (÷ Kontrol) ved Sammenligning med første Røntgenfot.

Dyrene dræbes umiddelbart herefter; R225 er dog død spontant d. 7/1 35 og R223 dør spontant Fotograferingsdagen.

Sektion: Hos intet Dyr ydre Tegn paa Vitamin A Mangel, naar man undtager R226, der viser lille Tungeabsces.

Af Abnormiteter findes: R222. Let granuleret Lever. R223. Flydende møkt Blod i cavum abdominis. Leveren granuleret. Lidt blodigt Sekret om Snuden og i højre Øje. R224. Let granuleret Lever. R225. Pneumoni i begge Lunger.

Alle opererede Dyr er icteriske, og der kan ikke paavises Perforation fra Choledochus til Tarmkanalen. Operationsstedet frembyder intet nyt.

Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 18.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 8 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 16 D. eft. 1. T.	Bemærkn.
R221	+++	++	÷	
R222	+++	+++	+++	
R223	++	+++	(+)	
R224	++	+++	++	
R225	+++	++		Mors inden 3. Røntgen
R226	++	++	++	
R227	+++	+++	(+)	
R228	++	(+)	÷	+ Kontrol
R229	++	+++	+++	÷ Kontrol

Man ser, at der efter 8 Dages Forløb er resorptiv Virkning hos 2 af 7 Dyr med Occlusionsicterus, mens 5 ingen resorptiv Virkning viser. Men efter 16 Dage finder man Resorption og Udnyttelse af Vitaminet hos 4 (5) (da R225 formentlig ogsaa her vilde vise Resorption) og kun manglende resorptiv Virkning hos 2.

Sammenlignet med forrige Forsøgsrække viser 8 Dyr af 11 med Occlusionsicterus større eller mindre Grad af Resorption og Udnyttelse af Vitamin D (100 Enheder dgl. pr. os) i Løbet af en Periode paa 16 Dage.

Vægtkurverne for denne Forsøgsrækkes Dyr viser overordentlig tydeligt Vægtstandsning — Vægttab hos alle opererede Rotter sammenlignet med normale Kontrol dyr.

Forsøg 19.

4 Rotter af samme Kuld, f. 28/9 1934 (R191—R194 incl.), sættes i Forsøg 4 Uger gamle paa rachitogen Kost.

Ved Røntgenfoto. 4 Uger efter har alle Dyrene Rachitis +++.
R191—R193 opereres

d. 27/11 paa sædvanlig Maade.

R194 + Kontrol dyr.

Fra 1/12 1934 Tillæg af 500 præv. eff. Rotteenheder Vitamin D dgl. pr. os.

Røntgenundersøgelse efter 6 Dages Forløb viser fuldstændig He-
ling af Processen hos *R191*, *R192*, *R194*, mens der endnu er en
minimal Rest af Rachiten hos *R193*.

Efter 13 Dage er alle Dyr fuldstændig helbredte.

I Skemaform ser Forsøgsresultatet saaledes ud.

Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 19.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 6 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 13 D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R191	+++	÷	÷	
R192	+++	÷	÷	
R193	+++	(+)	÷	
R194 ^r	+++	÷	÷	+ Kontrol

Allerede efter 6 Dages Forløb er, som det fremgaar af Skemaet,
praktisk talt alle Dyr helbredt; den minimale Rest af Rachitis hos
R193 er udhelet ved næste Røntgenfot.

Man har hermed formentlig fundet den Dosis Vitamin D, som
med den benyttede Indikator giver samme resorptive Virkning hos
opererede og uopererede Dyr.

Ved *Sektion* af Forsøgsdyrene findes hos *R194* intet abnormt.
De øvrige Dyr har alle Icterus. Operationsstedet frembyder intet nyt.
Der ses ingen ydre Tegn paa Vitamin A Mangel. *R191* og *R192* har
begge blodigt Sekret om Snuden. *R193*: Pleurahulen udstøbt af
Blodkoagler.

Vægtforholdene er ganske som i de tidligere Forsøgsrækker:
Vægtstandsning — Vægttab hos alle icteriske Dyr, men ikke hos
Kontrol dyret.

Denne Forsøgsrække suppleres yderligere med følgende

Forsøg 20.

8 Rotter, der ligesom de tidligere anvendte har faaet insuffi-
ciente Tillæg af Vitamin D paa Statens Vitamin-Laboratorium,
sættes 4 Uger gamle i Forsøg som gentagne Gange beskrevet, og
de udvikler alle trods det nævnte Tillæg Rachitis +++ (R271—
R278 incl. af 3 Kuld).

R271 ÷ Kontrol. *Tillæg* af Jordnødolie 2 Dr. pr. os dgl. fra samme Tidspunkt som *Tillæg*et gives til Operationsdyrene.

R272 + Kontrol. *Tillæg* af 500 Enheder Vitamin D dgl. pr. os, ligeledes fra ovennævnte Tidspunkt.

R273 og R274

opereres

d. 25/2 1935 paa vanlig Vis, og 4 Dage efter gives *Tillæg* til begge Dyr 500 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D dgl. pr os.

Ved *Røntgenfot.* 8 Dage efter ses

÷ *Kontrollen*: Rachitis uforandret.

+ *Kontrollen*: Rachitis ÷.

R273 og R274 viser ingen Vitamin D Virkning.

15 Dage efter 1. *Tillæg* viser *Røntgenfot.*

÷ *Kontrollen*:

Rachitis +++

+ *Kontrollen*:

Rachitis ÷

R273: tydelig Bedring.

R275: + Kontrol. *Tillæg*: Samme Dosis Vitamin D som til de forudgaaende.

R276—R278 incl.

opereres

d. 4/3 1935. *Tillæg*: den nævnte Vitamin D Dosis, givet første Gang 4 Dage efter Operationen.

Røntgenfot. 8 Dage efter 1. *Tillæg* viser stærk Bedring af Rachiten hos + *Kontrollen* og R276.

R277 og R278 viser fuldstændig ophælet Rachitis.

15 Dage efter 1. *Tillæg* er Rachiten helbredt hos alle Dyr med Undtagelse af ÷ *Kontrollen*, der viser uforandrede Forhold.

Sektion: Kontrolldyrene intet abnormt.

R273, R274, R277: ingen Tegn paa avitaminosis A. Operationssted som sædvanlig.

R276 og R278 viser begge begyndende Xerophthalmi, men iøvrigt ingen Tegn paa avitaminosis A.

Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 20.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 8 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 15. D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R271	+++	+++	+++	÷ Kontrol
R272	+++	:	÷	+ Kontrol
R273	+++	+++	(+)	
R274	+++	+++		mors efter 2. Røntgenfot.
R275	+++	(+)	÷	+ Kontrol
R276	+++	(+)	÷	
R277	+++	÷	÷	
R278	+++	÷	÷	

Vi har af disse sidste Forsøg set, at Operationsdyrene ret nøje følger +Kontrollerne med Hensyn til den resorptive Virkning af Vitamin D i Doser paa 500 Enheder pr. os.

Sammenfatter man Resultaterne for hele Forsøgsserien, maa man sige, at der hos Rotter med *Choledochusspærring* (*Galdemangel i Tarmen*) er paavist en utvivlsomt nedsat resorptiv Virkning af Vitamin D indgivet pr. os.

Som et vist Udtryk for denne nedsatte resorptive Virkning kan man benytte Vitamin D Dosis, idet man for at faa samme Virkning hos opererede Dyr og Kontrol dyr maa indgive 500 Enheder Vitamin D dgl pr os.

Om den nedsatte Virkning er Udtryk for en nedsat Resorption fra Tarmkanalen oplyser disse Forsøg intet.

Greaves & Schmidt har ikke ment at kunne bruge Rachitis som Indikator ved deres Forsøg, idet en Vægtstandsning skulde modvirke Rachitens Udvikling.

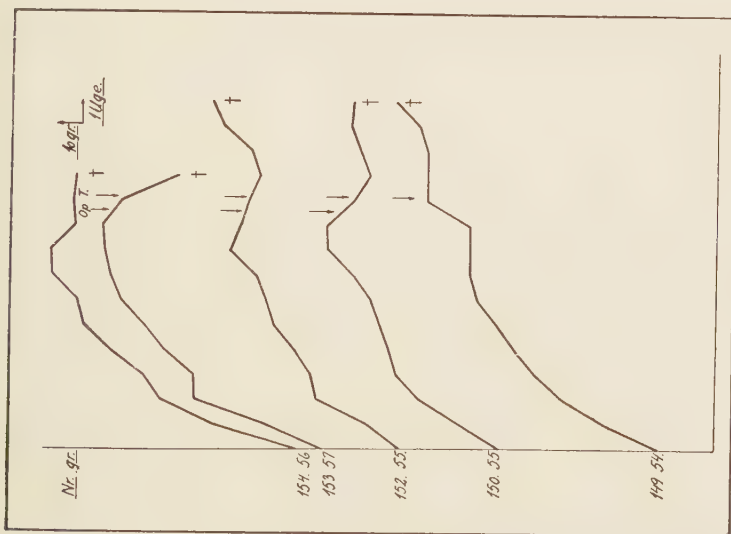
Dette gør sig utvivlsomt ogsaa gældende, hvis man anvender den præventive Metode. Dyrene kan ikke faa Rachitis, hvis de ikke er i Vækst.

Et andet Spørgsmaal er, om en florid Rachitis helbredes under en Vægtstandsning.

Dette taler de foreliggende Forsøg imod. Hos alle opererede Dyr er der iagttaget Vægtstandsning, uden at Dyrene helbredes for deres Rachitis, til Trods for at de alle oven i Købet faar Vitamin D pr os. Først paa en Dosis paa 500 Enheder Vitamin D dgl. helbredes Dyrene med samme Hastighed og i samme Grad som uopererede Kontrol dyr.

Dette viser tydeligt Helbredelsens nøje Afhængighed af Vitamin-dosis og ikke af Vægtstandsningen.

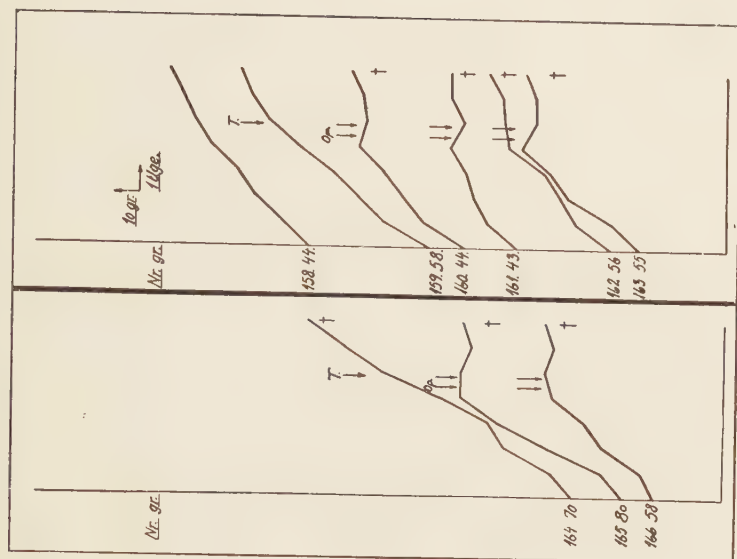
Man kan derfor formentlig se bort fra Vægtstandsningen som Fejlkilde ved de foreliggende Forsøg.



Vægtkurver.

Forsøg 13.

Oral Administrering af Vitamin D til Rachitis-
rotter med Oculosisicterus.

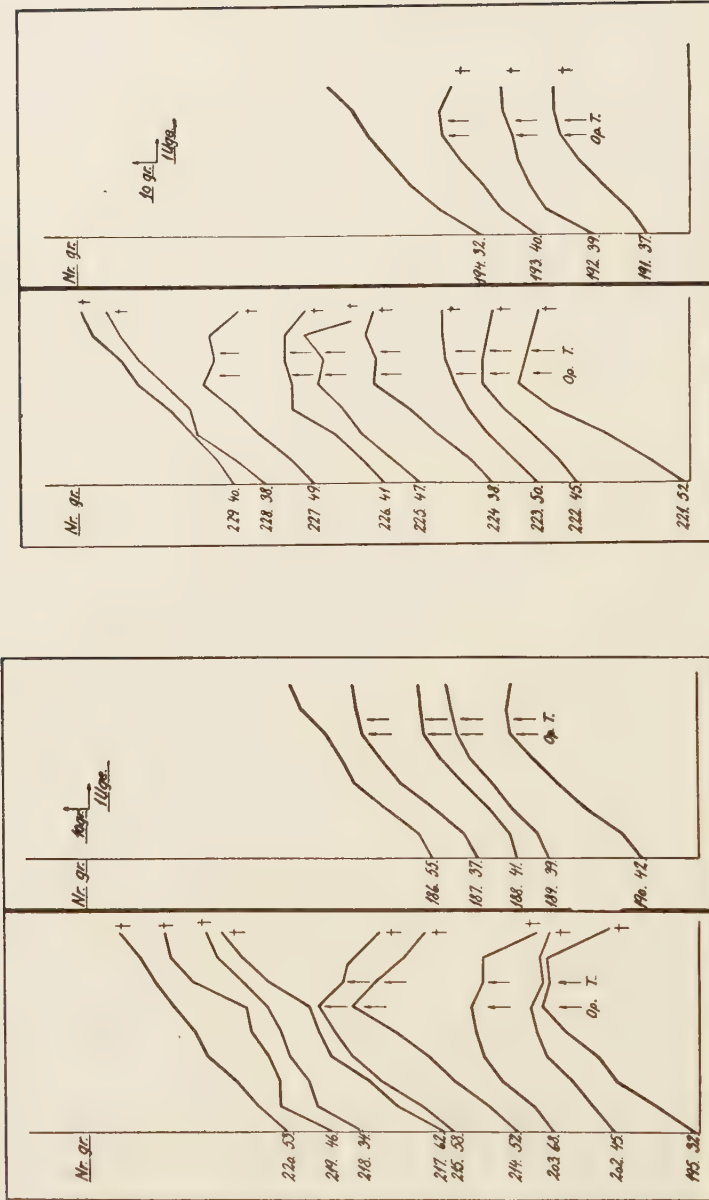


Vægtkurver.

Forsøg 14.

Oral Administrering af Vitamin D til Rachitis-
rotter med Oculosisicterus.

Forsøg 15.



Vægtkurver.

Forsøg 16.

Oral Administrering af Vitamin D til Rachitis-
rotter med Occlusionsicterus.

Forsøg 17.

Oral Administrering af Vitamin D til Rachitis-
rotter med Occlusionsicterus.

Forsøg 18.

Vægtkurver.

Forsøg 19.

c) *Parenteral Administrering af Vitamin D til Rachitisrotter med Occlusionsicterus.*

I forrige Afsnit har jeg paavist, at der hos icteriske, opererede Dyr med komplet Choledochusspærring, hvilket igen vil sige fuldstændig Galdemangel i Tarmen, gør sig en nedsat resorptiv Virkning af Vitamin D gældende.

Noget Bevis for at det drejer sig om en nedsat Resorption fra Tarmkanalen af Vitaminet fører disse Forsøgsrækker imidlertid som nævnt ikke. Det er derfor nødvendigt ved en Række Forsøg ved parenteral Indgift af Vitamin D at undersøge dette Forhold.

Skulde det vise sig, at man herved fik samme resorptive Virkning hos opererede Dyr som hos uopererede Kontroller og altsaa samme Virkning paa den tilstedeværende Rachitis ved enhver Vitamin D Dosis, maatte det betyde, at det i Virkeligheden var Tarmresorptionen, der i de tidligere Forsøg havde været kompromitteret.

Forsøg 21.

9 Rotter (R204—R212 incl.) af samme Kuld, f. 10/11 1934, sættes som sædvanlig 4 Uger gamle paa McCollum Kost.

Ved *Røntgenkontrol* 4 Uger efter findes:

R212	Rachitis ++
De øvrige Dyr	Rachitis +++
22/1 1935	opereres

Dyrene, R204—R210 incl., paa sædvanlig Maade, og fra 26/1 gives *Tillæg* af Ultranol i Fortynding med Jordnødolie, idet man som Stamopløsning har anvendt den i forrige Afsnit omtalte Ultranol.

1/10 cm³ af Opløsningen indeholdt 50 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D.

Ultranolopløsningen injiceredes subcutant paa Ryggen (nates).

I denne Forsøgsrække gives 50 Enheder Vitamin D subcutant dgl. til Dyrene R204—R211 incl.

R211 er + Kontrol.

R212 er ÷ Kontrol.

Ved *Røntgenkontrol* af Rachitens Grad 6 Dage efter 1. *Tillæg* ses betydelig Tilbagegang af Lidelsen hos R211, men ingen resorptiv Virkning hos de øvrige Dyr.

Efter 13 Dages Forløb viser *Røntgenfot.* tydelig Tilbagegang af Rachiten hos alle Dyrene. +Kontrollen viser fuldstændig Helbredelse, hos de opererede Dyr ses dette kun at være Tilfældet hos R207, mens de øvrige Dyr stadig har bredere Epifyselinier end normalt, men alle er i begyndende Forkalkning.

Dyrene dræbes umiddelbart efter denne sidste Røntgenfot.

Ved *Sektion* findes: Hos R210 begyndende Xerophthalmi paa begge Øjne, hvilket har været til Stede de sidste 3 Dage af Dyrets Levetid, men iøvrigt ses ingen ydre Tegn paa Vitamin A Mangel.

Hos *de øvrige opererede Dyr* findes intet særligt. Ingen ydre Tegn paa Vitamin A Mangel. Alle icteriske. Operationsstedet som sædvanlig. Hos R206 udbredt Pneumoni i v. Lunge.

Kontroldyrene viser intet abnormt.

Hos R204—R208 incl. ses al Olien paa Injectionssedet resorberet, og dette er ogsaa Tilfældet hos +Kontrollen. Hos de øvrige Dyr paa-vises en enkelt Draabe Olie paa Injectionssedet, men næppe mere end svarende til sidste Injection.

Skematisk fremstillet tager Forholdene sig saaledes ud:

Skema over Rachitis Forløb. Forsøg 21.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 6 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 13 D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R204	+++	+++	++(+)	
R205	+++	+++	+	
R206	+++	+++	++(+)	
R207	+++	+++	:-	
R208	+++	+++	++	
R209	+++	+++	++	
R210	+++	+++	(+)	
R211	+++	(+)	÷	+ Kontrol
R212	++	+++	+++	÷ Kontrol

Man har herved paavist en utvivlsom resorptiv Virkning hos alle de opererede Dyr, men Virkningen synes dog at slæbe efter den Effekt, man faar hos +Kontrollen og naar kun hos 1 Dyr at give sig Udtryk i en fuldstændig Helbredelse af Rachiten, hvorfor man ved endnu et Forsøg søger at belyse Forholdene nærmere.

Forsøg 22.

7 Rotter (R242—R248 incl.) af forskellige Kuld, sættes 4 Uger gamle paa rachitogen Kost. Alle Dyrene har været brugt paa Statens Vitamin-Laboratorium til Rachitisforsøg, men har faaet Tillæg i saa smaa Doser, at det ikke spiller nogen Rolle for det foreliggende Forsøg, idet de alle har stærk Rachitis før Operationen.

R242: +Kontrol.

R243: ÷Kontrol.

De øvrige Dyr

opereres

d. 14.1 1935.

Fra 19/1 1935 gives *Tillæg* af 50 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D subcut. dgl.

6 Dage efter 1. *Tillæg* viser *Røntgenfot.* tydelig Tilbagegang af Rachiten hos +Kontrollen, men ikke hos de andre Dyr.

R244 og R248 viser Fremadskriden af Rachiten, de øvrige Dyr viser Forhold som før Operationen, og Resultatet adskiller sig saaledes ikke fra forrige Forsøgsrækkes.

13 Dage efter 1. *Tillæg* er alle Dyr næsten helbredt, som det vil fremgaa af efterfølgende Skema.

Ved *Sektion* umiddelbart efter sidste *Røntgenfot.* viser R242 og R243 intet abnormt. Olien er resorberet.

R244: Ernæring nogenlunde. Xerophtalmi paa begge Øjne, tilstede 4 sidste Levedage. + Icterus. Ganske lille Tungeabsces. Operationsstedet frembyder intet nyt. Olien er resorberet.

R245 ingen ydre Tegn paa Vitamin A Mangel. + Icterus. Iøvrigt intet særligt at bemærke. Operationsstedet som sædvanlig. Ganske lidt Olie paa Injektionsstedet.

R246: Ingen ydre Tegn paa Vitamin A Mangel. + Icterus. Rigeligt Blod om anus og mørke blodige Masser i nederste $\frac{2}{3}$ af Tarmkanalen. Olien resorberet. Operationssted intet nyt.

R247: begyndende Xerophtalmi paa venstre Øje, tilstede sidste 3 Dage. H. Øje normalt. ÷ Tungeabsces og øvrige Tegn paa Vitamin A Mangel. + Icterus. Operationsstedet som sædvanlig. Ganske lidt Olie paa Injektionsstedet.

R248. + Icterus. Begyndende Xerophtalmi paa begge Øjne, tilstede sidste 4 Dage. Operationsstedet som sædvanlig, klar Galde i den dilaterede Choledochus. Leveren let granuleret, ellers intet ab-

normt; specielt ses ingen andre Tegn paa Vitamin A Mangel end Xerophthalmien. Olien resorberet.

Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 22.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 6 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 13 D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R242	+++	++	÷	+ Kontrol
R243	+++	+++	+++	÷ Kontrol
R244	+++	+++	(+)	
R245	+++	+++	:	
R246	+++	+++	÷	
R247	+++	+++	(+)	
R248	++	+++	÷	

Der er hermed paavist en resorptiv Virkning af Vitamin D hos de opererede Dyr forløbende parallelt med Virkningen hos Kontrolldyret.

Forsøg 23.

6 Rotter (R249—R253 incl.) af forskellige Kuld, f. 12/11 1934, sættes 4 Uger gamle paa Fødebl. McCollum 3143.

De har som forrige Forsøgsrækkes Dyr været brugt paa Statens Vitamin-Laboratorium, men kan med samme Motivering som tidligere anført benyttes her.

Før Operationen har de alle tydelig Rachitis, røntgenologisk verificeret.

R249 ÷ Kontrol.

R250 + Kontrol.

D. 14/1 1935

opereres

Resten af Dyrene paa sædvanlig Maade, og fra 19/1 1935 gives Tillæg 100 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D subcut. dgl. Til ÷ Kontrollen 2/10 ccm Jordnødolie subcut. dgl.

6 Dage efter 1. Tillæg *røntgenfot.* Dyrene som sædvanlig og viser nu uforandrede Forhold af Rachiten hos ÷ Kontrollen og R253; hos + Kontrollen og de øvrige Dyr tydelig Tilbagegang af Rachiten og for R251's Vedkommende fuldstændig Helbredelse.

Forsøget fortsættes og efter 13 Dage viser ÷Kontrollen Rachitis +++ , de øvrige Dyr fuldstændig Opheling af Lidelsen, et Forløb, der er ganske parallelt for den uopererede +Kontrol og de opererede Dyr.

Forsøg 24.

8 Rotter af forskellige Kuld, f. 19/11 og 20/11 1934 (R254—R261 incl.) sættes i Forsøg 4 Uger gamle ganske som Dyrene i Forsøg 23.

Før Operation og Tillæg har de alle stærk Rachitis til Trods for tidligere Anvendelse som flere Gange før beskrevet paa Statens Vitamin-Laboratorium.

R254: +Kontrol.

R255: ÷Kontrol.

De øvrige Dyr

opereres

23/1 1935. Fra 26/1 1935 *Tillæg* som til Dyrene i Forsøg 23, og ved *Røntgenfot.* 6 Dage efter 1. *Tillæg* ses Rachiten uforandret stærk hos ÷Kontrollen, i stærk og tydelig Tilbagegang hos alle de øvrige Dyr, saaledes at

R256, R260 og R261 endog viser fuldstændig Helbredelse.

Efter 13 Dages Forløb er Rachiten fuldstændig ophelet hos alle Dyr med Undtagelse af ÷Kontrollen.

Sektion for Dyrene i Forsøg 23 og 24: *Kontrolldyrene* intet abnormt. Hos R250 en enkelt Draabe uresorberet Olie.

R251: Ingen ydre Tegn paa avitaminosis A. + Icterus. Operationssted som sædvanlig. Stor galdefarvet Ascites. Olien resorberet.

R252: Ganske lignende Forhold som hos R251. Et Par Draaber Olie uresorberet. R254 og R255: intet abnormt. Olien resorberet. R256: + Icterus. Operationssted som sædvanlig. Plumret, mørk Galde i Choledochus. Iøvrigt intet abnormt. Olien resorberet.

R257: I det hele som R256, dog ubetydeligt blodigt Sekret i mediale Øjenkrog paa begge Sider. Klar Galde i Choledochus. Olien resorberet.

R258: Icterus. Ingen Xerophthalmi. Lille Tungeabsces. Operastad som sædvanlig. Leveren let granuleret. Iøvrigt intet abnormt. Olien resorberet.

R259 og R260: + Icterus. Operationsstedet frembyder intet nyt. Intet ydre Tegn paa avitaminosis A. Olien resorberet.

R261: + Icterus. Ingen Xerophthalmi. Lille Tungeabsces. Operationssted som sædvanlig. Leveren fint granuleret. Ellers intet abnormt. En enkelt Draabe Olie paa Injectionsstedet.

Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 23 og 24.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 6 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 13 D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R249	+++	+++	+++	÷ Kontrol
R250	+++	++ (+)	÷	+ Kontrol
R251	++	÷		død inden 3 Røntgenfot.
R252	++	+(+)	÷	
R253	++	++	÷	
R254	+++	(+)	÷	+ Kontrol
R255	+++	+++	+++	÷ Kontrol
R256	+++	÷	÷	
R257	++	(+)	÷	
R258	++	(+)	÷	
R259	+++	(+)	÷	
R260	+	÷	÷	
R261	++	÷	÷	

Ogsaa i denne Forsøgsrække ses altsaa den resorptive Virkning af Vitamin D tilført parenteralt at være ens hos opererede og uopererede Dyr.

Man gentager Forsøget med ganske smaa Doser (5 Enheder Vitamin D subcut.).

Forsøg 25.

9 Rotter af 3 Kuld (R262—R270 incl.) men alle lige gamle, f. 12/12 1934, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa McCollums rachitogene Kost. De faar et insufficient Tillæg af Vitamin D og udvikler herunder Rachitis ++.

R262: ÷ Kontrol. Tillæg: Jordnødolie $\frac{1}{10}$ ccm subcut. dgl., givet fra samme Tidspunkt som Tillægene til de øvrige Dyr.

R263 og R264: + Kontroller.

De øvrige Dyr
paa sædvanlig Maade 11/2 1935.

opereres

R265 udgaar af Materialet, idet den 4 Dage efter Operationen bider Suturene over og dør af Eventration.

4 Dage efter Operationen begynder man at give *Tillæg* af Ultranol 5 Enheder Vitamin D dgl. subcut. ($\frac{1}{10}$ ccm af Opløsningen).

Den samme Dosis gives fra samme Tidspunkt til +Kontrollerne.

Ved *Røntgenfot.* 14 Dage efter 1. Tillæg ses Rachiten uforandret hos *R262* (: Kontrol), helbredt med betydelige Kalkaflejringer hos begge +Kontroller.

Hos *de opererede Dyr* ses Rachiten uforandret i alle Tilfælde.

Først *Røntgenkontrol* yderligere 8 Dage senere viser Reaktion, idet Rachiten nu er saa godt som helbredt hos *R266*, *R267*, *R269* og fuldstændig helbredt hos *R268*.

R270 viser derimod ingen Reaktion, idet Rachiten holder sig ganske uforandret under hele Forsøget.

Vægtforholdene for alle Dyr i disse Forsøgsrækker, hvori man parenteralt har tilført Vitamin D, er ganske identiske med Forholdene hos de tidligere beskrevne Dyr, der er opereret paa McCollums Kost. Alle Dyr viser Vægtstandsning — Vægttab i Sammenligning med uopererede Kontrol dyr paa samme Kost. Vægtkurverne giver en Del Eksempler herpaa.

Ved *Sektion* umiddelbart efter sidste Røntgenfot. findes:

R266: Xerophthalmi af 2. Grad paa begge Øjne. Dyret er magert og icterisk, en Del forpjusket, med skorpet Sekret om Snuden. + Tungeabsces. Iøvrigt intet nyt. Paa Injectionsstedet ubetydelig Olie, lejret i et stort Hæmatom, som har været tilstede de sidste 14 Dage, Dyret har levet, og er optraadt samtidig med Xerophthalmiens Indtræden.

R267: har ligeledes Xerophthalmi af samme Styrke som *R266*; Lidelsen har været tilstede de sidste 12 Levedage. Dyret er noget magert, forpjusket, icterisk, med skorpet Sekret om Snuden. + lille Tungeabsces. Operationsstedet: intet nyt. Ubetydeligt uresorberet Olie paa Injectionsstedet, indlejret i et stort Hæmatom, som har været iagttaget i ca. 14 Dage.

R268: Ingen Symptomer paa Vitamin A Mangel. En Del Blod i Vesica og Colon. Olien resorberet.

R269: Svær Xerophthalmi (3. Grad), som har udviklet sig i de sidste ca. 14 Levedage; icterisk, mager, forpjusket. Udover Xerophthalmien intet Tegn paa Vitamin A Mangel. Paa Injectionsstedet er

Olien i det væsentlige resorberet, men der findes store Hæmatomer paa begge Sider, iagttaget i ca. 2 Uger.

R270: begyndende Xerophthalmi i begge Øjne, iøvrigt ingen Symptomer paa Vitamin A Mangel. Blødninger i begge Lunger og udbredte Hæmatomer paa Injectionstederne. Olien ikke resorberet.

Sektion af *Kontroldyrene* viser intet abnormt.

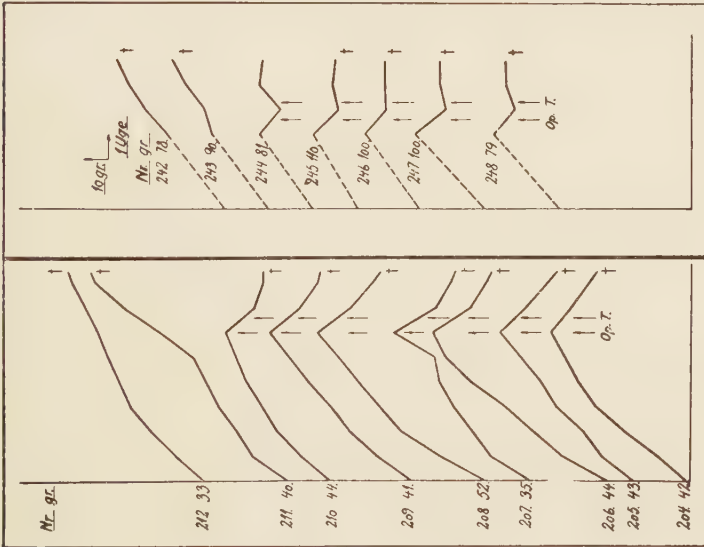
Skema over Forløbet af Rachitis. Forsøg 25.

Nr.	Rach. Grad før Op.	Rach. Grad 14 Dage efter 1. Tillæg	Rach. Gr. 22 D. efter 1. Tillæg	Bemærkn.
R262	+++	+++	+++	÷ Kontrol
R263	+++	÷	÷	+ Kontrol
R264	+++	÷	÷	+ Kontrol
R266	+++	+++	(+)	
R267	+++	+++	(+)	
R268	+++	+++	÷	
R269	+++	+++	(+)	
R270	+++	+++	+++	

Der er saaledes ogsaa af denne lille Dosis set tydelig Effekt, omend den ikke indtræder saa hurtigt eller bliver saa udtalt hos de opererede Dyr som hos +Kontrollerne. Dette hænger rimeligvis sammen med, at Resorptionen fra det subcut. Væv har været hæmmet af de meget udtalte Hæmatomdannelser paa Injectionstederne. Man kan, naar man tager dette Forhold i Betragtning, formentlig sige, at Forsøgsresultatet i det store og hele er i Overensstemmelse med det, der er fundet i de foregaaende Forsøgsrækker med parenteral Indgift af Vitamin D.

Sammenholder man nu Forsøgsresultaterne ved oral Indgift af Vitamin D til Dyr med Choledochusspærring med Resultaterne af den parenterale Administrering af samme Dosis under lignende Forsøgsbetingelser, vil man se, at der ved Doser, som ingen Effekt gav ved Indgift pr os, er set tydelig og utvivlsom Virkning ved Tilførsel parenteralt.

Konklusion: Den paaviste nedsatte resorptive Virkning af Vitamin D indgivet pr os ved Choledochusspærring skyldes nedsat Resorption fra Tarmkanalen.



Vægtkurver.

Forsøg 21.

Parenteral Administrering af Vitamin D til
Rachitisrotter med Occlusionsicterus.



Vægtkurver.

Forsøg 23.

Parenteral Administrering af Vitamin D til
Rachitisrotter med Occlusionsicterus.

Forsøg 24.

d) *Oral Administrering af Vitamin D og Desoxycholsyre til Rachitisrotter med Occlusionsicterus.*

I de tidligere Afsnit om D Vitaminets Resorptionsforhold ved Choledochusspærring, er det vist, at Resorptionen fra Tarmkanalen er betydelig nedsat.

Det Problem, som nu frembyder sig, er følgende:

Skyldes den nedsatte Resorption Galdemanglen i Tarmen, eller skyldes den den icteriske Tilstand?

Hvis man ved Indgift pr os af Galde + D Vitamin i Doser, om hvilke man ved fra de tidligere Forsøg, at de er uvirksomme ved Choledochusspærring, kan opnaa en Virkning paa Rachiten parallelt forløbende med Virkningen paa uopererede Kontrolldyr, maa den nedsatte Resorption skyldes Galdemanglen i Tarmen.

Af forskellige Grunde er det imidlertid uheldigt for de foreliggende Forsøg at anvende Galde. For det første af rent tekniske Aarsager, idet Indgift af Galde pr os formentlig vil volde Vanskelighed paa Grund af Galdens ubehagelige Smag, men dernæst og hovedsagelig fordi man med Galden muligvis indgiver et ukontrollabelt Tillæg af Vitamin, som kan virke forstyrrende paa Bedømmelsen af Forsøgsresultaterne.

Hvis man derimod er i Stand til med et Stof, der er specifikt for Galden, at opnaa ovennævnte Virkning, maa Forsøgets Beviskraft formentlig næppe blive mindre.

Naar man erindrer de galdesure Saltes Betydning for Fordøjelsesprocesserne i Tarmkanalen og samtidig mindes Wielands Choleinsyreprincip, vil det være naturligt at rette Opmærksomheden mod Desoxycholsyre, saa meget mere som denne Galdesyres Betydning for Fedtresorptionen ved Choledochusspærring allerede er vist ved Fedtanalyseforsøgene.

Forsøg 26.

12 Rotter (R230—241) af forskellige Kuld, men alle lige gamle, sættes 4 Uger gamle paa McCollums rachitogene Kost og udvikler Rachitis +++ (insufficient Tillæg af Vitamin D paa Statens Vitamin-Laboratorium).

R240 uopereret ÷Kontrol. *Tillæg*: Jordnødotie 2 Dr. pr os dgl. + Desoxycholsyre i Føden 1 ‰, givet samme Dag som Tillæget til de opererede Dyr.

De øvrige Dyr deles i to Grupper:

I. *R230—R235* incl.

II. *R236—241* incl.

I. *R235* uopereret +Kontrol. *Tillæg*: Ultranol 2 Dr. = 50 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D dgl. pr os, givet fra samme Dag som til de opererede Dyr.

R230—R234

opereres

paa vanlig Vis efter at Rachiten har naaet sit Maximum.

6 Dage efter Operationen begynder man at give *Tillæg* af Ultranol i samme Dosis som til *R235* + Desoxycholsyre i Kosten 1 ‰.

8 Dage efter 1ste *Tillæg* foretages *Røntgenfot.* til Bestemmelse af Rachitens Grad, hvorved man afslører følgende Forhold:

R235 (+Kontrol) viser fuldstændig Helbredelse af Rachiten; hos *alle øvrige* Dyr er Rachitis ganske uforandret.

Desoxycholsyren, der er uopløselig i Vand, er givet i McCollums Fødebl. efter meget omhyggelig og langvarig Udrivning i Morter. Da, som det ses, den forventede Vitamin D Virkning paa de opererede Dyr udebliver, mens +Kontrollen er helbredt, frygter man, at Desoxycholsyren trods alt ikke har været tilstrækkeligt homogent udrevet i Kosten, og man giver derfor i de følgende 8 Dage Natrium-desoxycholat opløst i Vand, 10 mg af Saltet dgl. pr os (idet man regner med, at Dyrene gnsstl. æder 10 g af Føden om Dagen).

Fornyet *Røntgenkontrol* efter yderligere 8 Dages Forløb viser:

R235 (+Kontrol): Rachiten helbredt.

R230, *R231* og *R233* viser alle Rachitis ganske upaavirket af den indgivne Vitamin D Dosis, ligesaavel som dette er Tilfældet med ÷Kontrollen *R240*. Derimod viser *R232* Helbredelse og *R234* ringe begyndende Tilbagegang af Rachiten med intermediære Kalkaflejringer i Epifyselinien.

Det ses altsaa, at den indgivne Vitamin D Dosis under normale Forhold er fuldt sufficient i et Tidsrum af 8 Dage, hvorimod man kun sporer Virkning hos 2 af de opererede Dyr og dette endda først efter 14 Dages Forløb.

Hos de øvrige Dyr iagttages ingen Virkning, ganske som det tidligere er vist med 50 Enheder Vitamin D hos opererede Dyr.

Forsøgsresultatet kunde tyde paa ringe, men utilstrækkelig Virkning af Desoxycholsyren, der heller ikke paa anden Vis, f. Eks. i Vægtkurverne, røber sin Indflydelse paa Dyrene (om dette Forhold se senere).

Den indgivne Dosis Desoxycholsyre er muligvis for lille.

II. R240 uopereret ÷ Kontrol. Tillæg som tidligere anført.

R241: uopereret + Kontrol. Tillæg: Ultranol 2 Dr. = 100 Enheder Vitamin D dgl. pr os.

De øvrige Dyr

opereres

alle samme Dag, da Rachiten er maximal.

Fra 7 Dage efter Operationen gives Tillæg af Ultranol i samme Dosis som til R241 og endvidere gives samtidig Desoxycholsyre 1 ⁰/₁₀₀ i Kosten.

R239 lever kun 2 Dage efter 1. Tillæg.

Ved Røntgenkontrol af de øvrige Dyr 8 Dage efter 1. Tillæg ses Rachiten helbredt hos R241 (+ Kontrol); hos alle de øvrige Dyr viser Rachiten uforandrede Forhold; absolut ingen Virkning af det tilførte Vitamin D.

Derpaa gives Natriumdesoxycholat af samme Grund og i samme Dosis som i Gruppe I, men heller ikke dette har nogen Effekt, idet Røntgenfot. yderligere 8 Dage senere viser ÷ Rachitis hos Kontrol-dyret R241, men Rachitis +++ hos de øvrige Dyr.

Der er saaledes ikke i denne Gruppe set nogen Virkning af den indgivne Galdesyre, derimod supplerer begge Grupper egentlig meget godt de tidligere Forsøg med de paagældende oralt tilførte Vitamin D Doser.

Sektion: R235 og R241 (Kontrol-dyr): Intet abnormt.

R230: viser begyndende Xerophtalmi med Enopthalmus og sparsomt Sekret i mediale Øjenkrog, men ellers intet af Interesse.

R231, R232 og R234: viser intet abnormt udover Icterus og Operationssted, som ikke frembyder noget nyt.

R233 forholder sig ganske som R231 og R232, men har tillige hæmorrhagisk Diathese med frit Blod i Peritoneum.

R236, R239, R240: Intet særligt af Interesse.

R237: har hæmorrhagisk Diathese med frit Blod i Peritoneum. Operationssted intet nyt.

R238: Begyndende Xerophtalmi paa v. Øje, iøvrigt intet nyt.

Vægtforholdene: Vægtstandsning — Vægttab hos alle Operations-dyr, mens Kontrol-dyrene vokser kontinuerligt.

Forsøg 27.

Man gentager Forsøget paa analog Maade, idet man som Vitaminosis vælger 50 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D dgl. og varierer Desoxycholsyredosis for at undersøge, om Stoffet overhovedet er virksomt.

8 Rotter (R318—R325 incl.) af 2 Kuld, men alle lige gamle, sættes 4 Uger gamle paa McCollums rachitogene Kost, paa hvilken de alle udvikler Rachitis, R318—R321 Rachitis +++; R322—R325 Rachitis ++.

R318 uopereret ÷Kontrol. *Tillæg:* Jordnøddolie 2 Dr. dgl. pr os + Desoxycholsyre i Kosten 30 %. Tillæget gives fra samme Dag som til de øvrige Dyr.

R319: uopereret +Kontrol. *Tillæg:* Ultranol 2 Dr. = 50 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D dgl. pr os, givet fra samme Tidspunkt som Tillæget til de øvrige Dyr.

De øvrige Dyr, R320—R325, *opereres*
paa vanlig Vis, da Rachiten er maximal.

4 Dage efter Operationen dør R320 pludseligt af hæmorrhagisk Diathese (Abdomen fyldt med flydende Blod).

De øvrige Dyr faar følgende *Tillæg:*

R321 Ultranol 50 Enh. Vit. dgl. pr os + Desoxycholsyre	1 %
R322—323	» » 1 %
R324—325	» » 30 %

Ved Røntgenfot. 8 Dage efter 1. Tillæg viser Rachiten uforandrede Forhold hos R321, R322 og R323, hvorimod der hos de 2 sidste Dyr R324 og R325 er kommet fuldstændig Helbredelse af Rachiten.

Til Sammenligning hermed viser R319 (+Kontrol) tydelig Tilbagegang i Rachiten, hvorimod R318 (÷Kontrol) viser uforandret Rachitis +++.

Vi har saaledes iagttaget en tydelig resorptiv Virkning i Løbet af 8 Dage hos +Kontrollen og de 2 Operationsdyr, som har faaet den største Dosis Desoxycholsyre.

Dette skyldes ikke Desoxycholsyren som saadan, idet ÷Kontrollen (R318) viser uforandret stærk Rachitis.

Efter yderligere 8 Dages Forløb giver fornyet Røntgenkontrol følgende Oplysninger:

R321: ingen Reaktion.

R322 og *R323*: er praktisk talt helbredt, og til Sammenligning hermed viser +Kontrollen (*R319*) fuldstændig Helbredelse, ÷Kontrollen (*R318*) uforandret Rachitis +++.

Sektion: Kontrolldyrene *R318* og *R319* viser intet abnormt.

R320: Operationssted som sædvanlig. Abdominalhulen fyldt med flydende Blod.

R321, *R322* og *R325*: viser udover Operationsstedet intet abnormt.

R323: I h. Lunge pneumoniske Foci. Stor, blodig Ascites. Operationssted som sædvanlig.

R324: Øverste $\frac{1}{2}$ af Tyndtarmen er fyldt med mørke, blodige Masser. Operationssted intet nyt.

Hos alle Dyr paa Desoxycholsyre 1 % og 30 % i Kosten er der saaledes set resorptiv Virkning af det indgivne Vitamin D.

Det Dyr, som har faaet 1 $\frac{0}{100}$ Desoxycholsyre i Kosten, viser derimod ingen Reaktion paa det indgivne Vitamin D.

Som *Forsøgsresultat* kan man samle Forholdene i følgende: der er iagttaget *sikker resorptiv Virkning af Vitamin D hos Dyr med Choledochusspærring ved samtidig Indgift pr os af Desoxycholsyre i Doserne 1 % og 30 % i Kosten.*

Den anvendte Vitamin D Dosis vides uvirksom, indgivet pr os uden samtidig Desoxycholsyreindgift.

Desoxycholsyren virker ikke selv helbredende paa Rachitis.

Ved Iagttagelse af Vægtkurverne ser man ingen Forandring i Kurvernes Forløb ved Indgift af Desoxycholsyre 1 $\frac{0}{100}$, en vis Tendens til Vægttab efter Desoxycholsyre 1 % og et utvivlsomt hurtigt Vægttab hos Dyrene ved Desoxycholsyre 30 %, noget, som kunde antyde en vis toxisk Virkning af Desoxycholsyren.

For yderligere at sikre, at vi ikke staar over for en tilfældig Virkning, gentager man Forsøget paa ganske analog Maade med Desoxycholsyre udrevet i Kosten 1 % og Ultranol 2 Dr. = 50 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D dgl. pr os.

Forsøg 28.

11 Rotter (R331—R341) alle af samme Kuld, f. 20/2 1935, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa McCollum Kost, paa hvilken de alle udvikler Rachitis +++ (insufficient Vitamin D Tillæg).

R331 uopereret ÷ Kontrol. *Tillæg*: Jordnødotie 2 Dr. dgl. + Desoxycholsyre i den nævnte Dosis. *Røntgenkontrol* af Rachiten viser under hele Forsøgsperioden uforandrede Forhold, Rachitis +++. Tillæg er givet og Røntgenkontrol er foretaget paa samme Tidspunkt som for Resten af Dyrene.

R332: uopereret + Kontrol faar som *Tillæg* Vitamin D (Ultranol) og Desoxycholsyre i nævnte Doser givet paa samme Tidspunkt som til Operationsdyrene, og *Røntgenkontrol* viser i Løbet af 7 Dage tydelig Bedring af Rachiten, men ikke fuldstændig Helbredelse.

De øvrige Dyr *opereres*
alle paa vanlig Vis, naar Rachiten er maximal.

3 Dage efter begynder man at give det nævnte *Tillæg* af Vitamin D (Ultranol) og Desoxycholsyre.

Ved *Røntgenfot.* 6 Dage senere findes Rachiten i meget stærk Tilbagegang hos alle Dyrene med Undtagelse af R337 og R338, som viser uforandrede Forhold.

For *de øvrige* Dyrs Vedkommende drejer det sig om fuldstændig Helbredelse hos R339 og R341, hos Resten af Dyrene om en tydelig og utvivlsom Virkning af det tilførte Vitamin D med bred intermediær Kalkaflejring i Epifysen, paa det nærmeste af samme Type og samme Grad som hos +Kontrollen (R332).

Fornyet *Røntgenkontrol* kan ikke udføres, idet alle Dyr dør i Løbet af Røntgenfotograferingsdagen, og den paafølgende Dag.

Sektion viser hos intet af Dyrene noget af Interesse. Operationsstedet som sædvanlig.

Fra det Øjeblik, der er givet Tillæg, er der indtraadt hastigt og stejlt Vægttab; Dyrene er alle sløjet hastigt af, og har været paa-faldende elendige efter Operationen. Ogsaa ÷ Kontrollen (R331), der har faaet Desoxycholsyre, viser Vægttab.

Man kan af den Grund ikke frigøre sig for den Tanke, at Desoxycholsyren i den anvendte Dosis virker toksisk.

Forsøget slutter sig i enhver Henseende til det foregaaende.

Forsøg 29.

Forsøget gentages paa ganske tilsvarende Maade med endnu lavere Vitamin D Dosis (5 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D pr os dgl. og Desoxycholsyre i Kosten 1 %).

6 Rotter (R355—R360 incl.) alle af samme Kuld, f. 27/2 1935, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa McCollums rachitogene Kost. De udvikler herunder alle Rachitis +++ (insufficient Tillæg af Vitamin D, som det tidligere gentagne Gange er anført).

R355: uopereret ÷ Kontrol. *Tillæg*: Jordnødotie 2 Dr. dgl pr os + Desoxycholsyre i den anførte Dosis givet fra samme Dag som Tillæget til de øvrige Dyr.

Forløbet viser hastigt Vægttab, mens Rachiten holder sig ganske uforandret.

R356: uopereret + Kontrol. *Tillæg*: Ultranol i den anførte Dosis. Forløbet viser jævn Vægtstigning, og ved *Røntgenkontrol* 10 Dage efter 1. Tillæg ses Rachiten helbredt.

De øvrige Dyr *opereres*
naar Rachiten er maximal og fra 3 Dage efter Operationen gives *Tillæg* af Vitamin D pr os + Desoxycholsyre i de anførte Doser.

Hos alle Dyr kommer hastigt Vægttab.

R357: viser Rachiten helbredt efter 8 Dage, det samme Forhold udviser R358 efter 10 Dages Forløb.

R359 og R360 viser begge stærk Tilbagegang af Rachiten efter henholdsvis 11 og 12 Dages Tillæg; Rachitis (+).

Sektionerne viser i intet Tilfælde noget af Interesse.

Der er saaledes med denne lille Dosis Vitamin D paavist normal Resorption fra Tarmkanalen. Det Stof, som har bedret Vitamin D Resorptionen ved Choledochusspærring er en specifik Galdebestanddel.

Vi maa derfor kunne konkludere: *Den nedsatte Resorption af Vitamin D fra Tarmkanalen ved Choledochusspærring skyldes Manglen paa Galde (Galdehyre) i Tarmen.*

Naar man, som vist i Afhandlingens første Afsnit, ikke har kunnet fremkalde Rachitis ved Choledochusspærring hos Rotter paa Fødebl. 4 ved den anvendte Forsøgsanordning, kunde det bero paa, at Vitamin D Mangel ikke er den eneste æthiologiske Faktor af Betydning for Rachitens Opstaaen, men ogsaa muligvis, at Dyrene har været udsat for Dagslyset som beskrevet.

e) *Operationens Indflydelse paa Resorptionen af Vitamin D.*

Som Supplement til det foregaaende søges i nedenstaaende Forsøg selve det operative Indgrebs Indflydelse paa Resorptionen og Udnyttelsen af Vitamin D belyst.

Operationen er derfor modificeret saaledes, at selve Ligeringen og Gennemskæringen af duct. choled. ikke er udført, medens hele den øvrige Procedure gennemføres uforandret, saavel Æthernarkose som Aabning af Abdomen, Fremlægning af Choledochus, Reposition og Bugvægsutur.

Forsøg 30.

10 Rotter (R483—R492 incl.) af forskellige Kuld, sættes 4 Uger gamle paa Mc Collums rachitogene Kost og udvikler herunder alle Rachitis +--- (insufficient Tillæg af Vitamin D, Statens Vitamin-Lab.).

R483 og R484: ÷Kontroller. *Tillæg:* Jordnødotie 2 Dr. pr os dgl. og $\frac{1}{10}$ ccm subc. dgl. resp.

R485 og R486: +Kontroller. *Tillæg:* Ultranol 5 eff. præv. Rotteenheder Vitamin D dgl. pr os og subc. resp.

De øvrige Dyr *opereres*
som ovenfor beskrevet og 4 Dage efter Operationen paabegynder man at give nedenstaaende *Tillæg:*

R487, R488, R489: Ultranol 5 Enh. Vit. D pr os dgl.

R490, R491, R492: Ultranol 5 Enh. Vit. D subcutant dgl.

Ved Røntgenfot. 14 Dage efter 1. Tillæg ses Rachiten i Tilbagegang hos alle Dyr, som har faaet Vitamintillæg, medens den er fuldstændig uforandret hos ÷Kontrollerne.

R485 og R486: viser næsten Helbredelse. Hos de øvrige Dyr ses tydelig Effekt af Vitamin D med smuk intermediær Forkalkning i Epifyselinien.

Efter yderligere 8 Dages Indgift af de omtalte Vitamin D Doser ses ved *Røntgenfot.* Rachitis helbredt hos alle Dyr med Undtagelse af ÷Kontrollerne, der viser uforandrede Forhold.

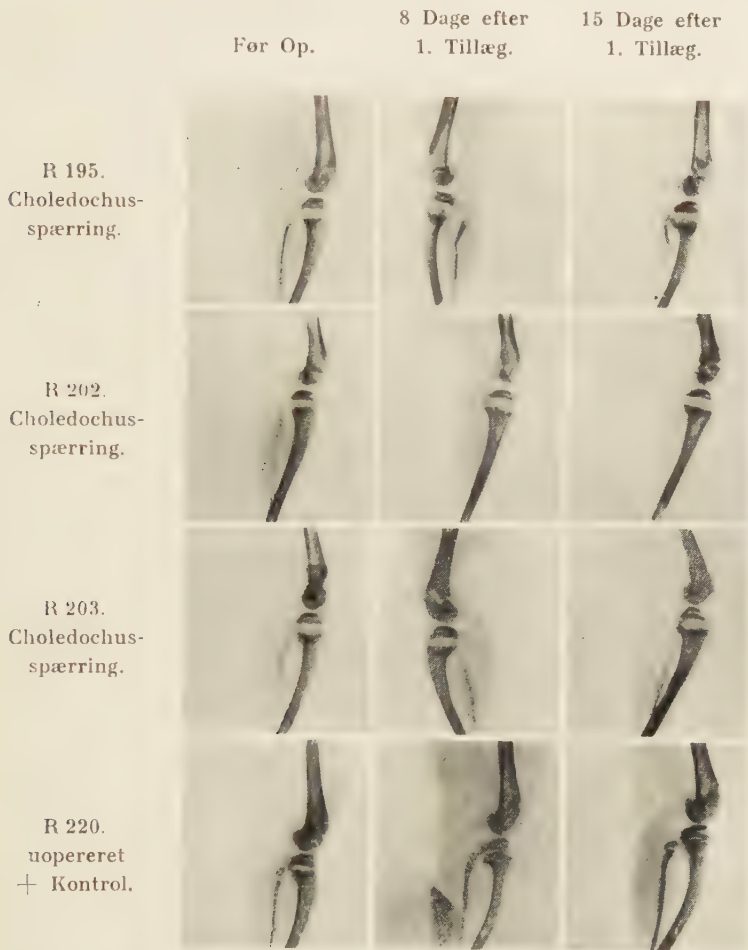
Sektion: Intet abnormt.

Der er paavist en utvivlsom normal Effekt af det tilførte Vitamin D saavel ved oral som parenteral Administrering.

Æthernarkosen og selve det operative Indgreb har ingen hæmmende Indflydelse paa den enterale eller parenterale Resorption af Vitamin D.

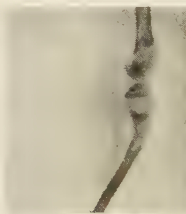
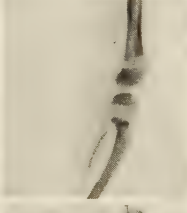
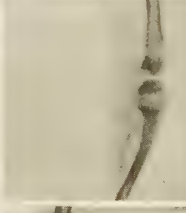
I nedenstaaende Røntgenbilleder vises typiske Eksempler paa nogle af de i dette Kapitel beskrevne Forhold.

Vitamin D Dosis: 50 eff. præv. Enh. dgl. pr. os.



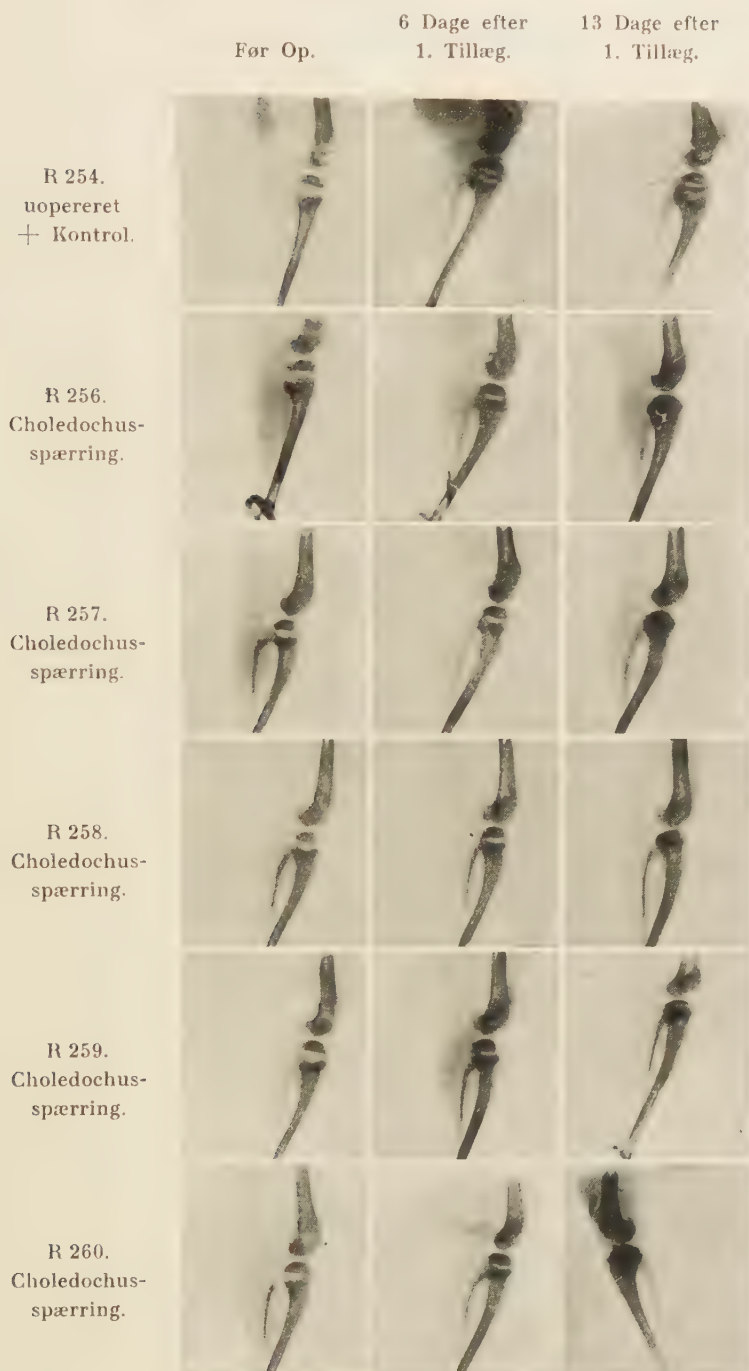
Hos Dyrene med Choledochusspærring ses ingen resorptiv Virkning af Vitamin D; hos uop. + Kontrol ses Helbredelse af Rachiten.

Vitamin D Dosis: 100 eff. præv. Enh. dgl. pr. os.

	Før Op.	8 Dage efter 1. Tillæg.	16 Dage efter 1. Tillæg.
R 236. Choledochus- spærring.			
R 237. Choledochus- spærring.			
R 238. Choledochus- spærring.			
R 240. uopereret ÷ Kontrol.			
R 241. uopereret + Kontrol.			

Der ses ingen Virkning af det oralt indgivne Vitamin D hos Dyrene med Choledochusspærring; Helbredelse af Rachiten hos uopereret + Kontrol.

Vitamin D Dosis: 100 eff. præv. Enh. dgl. subcut.



Helbredelse af Rachiten hos alle Dyr.

Hvis man gennemgaar Sektionsberetningerne for alle opererede Rotter i det foregaaende Afsnit, som før og efter Operationen har været paa McCollums rachitogene Kost 3143, vil man se, at der spredt i Materialet optræder en Del kliniske og patologisk-anatomiske Forandringer, om hvilke vi ved, at de er mere eller mindre typiske for avitaminosis A.

Der optræder Vægtstandsning—Vægttab, og man faar Indtryk af, at dette er en meget hyppig Foreteelse; der optræder Xerophthalmi, Tungeabsces o. a.

I efterfølgende Skema er hele Materialet opstillet til Bedømmelse af Hyppigheden af de nævnte Symptomer.

Alle Kontrol dyr er mærket som saadanne, de øvrige Dyr er opereret.

Første Afsnit omfatter Dyr, som har faaet Vitamin D pr os, næste Afsnit indeholder Dyr, som har faaet Vitaminet tilført parentalt, og sidste Afsnit oplyser om Forholdene hos Dyr, der har faaet Vitamin D pr os + Desoxycholsyre.

Tillige indeholder Skemaet Oplysninger om, hvor hyppigt der er optraadt hæmorrhagisk Diathese i Materialet, hvor Blødningen i saa Fald har haft sit Sæde og hvilken Vitamindosis de paagældende Dyr har faaet, samt om denne Dosis er blevet udnyttet eller ej.

Derved kan man bedømme den cholæmiske Blødnings Afhængighed af Vitaminindgift og Vitaminresorption. Alle disse Forhold vil blive nærmere behandlet i et senere Afsnit, hvorfor jeg ikke paa dette Sted skal gaa ind paa det i Detailler.

*Samlet Oversigt over Dyr paa McCollum Kost med Henblik paa
Optraeden af avitaminosis A Symptomer og cholemisk
hæmorrhagisk Diathese.*

Nr.	Vægtstandning Vægttab	Xerophthalmi	Tungeabscess	Urinejs- konkreter	Infektion	Hæmorrhagisk Diathese	Blødnings- sæde	Vitamin D Dosis	Resorption	Bemærkninger
R149	0	0	0	0	0	0		5 Enh.	-	Kontrol
R150	—	0	0	0	Pneu-	+	Periton.	5 Enh.	0	
					moni					
R152	0	0	0	0	0	0		5 Enh.	-	Perforat. fra Galde- veje til Tarm.
R153	—	0	0	0	0	+	Ventrikel	5 Enh.	0	
R164	0	0	0	0	0	0		5 Enh.	—	Kontrol
R165	—	0	0	0	0	+	Ventrikel	5 Enh.	0	
R166	—	0	0	0	0	0		5 Enh.	0	
R158	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R159	0	0	0	0	0	0		50 Enh.	—	Kontrol
R160	—	0	0	0	0	0		50 Enh.		Perforat. fra Galde- veje til Tarm
R161	—	0	0	0	0	+	Periton.	50 Enh.	0	
R162	—	0	0	0	0	+	Pleura	50 Enh.	0	
R163	—	0	—	—	0	+	Periton.	50 Enh.	0	
R195	—	0	—	0	Pneu-	0		50 Enh.	0	
					moni					
R202	—	0	0	0	0	+	Periton.	50 Enh.	0	
R203	—	0	0	0	0	0		50 Enh.	0	
R213	—	0	0	0	0	—	Lunger Tarm	0	0	
R214	—	0	—	0	Pneu-	0		50 Enh.	—	
					moni					

Nr.	Vægtstandsning —Vægttab	Xerophthalmi	Tungeabscess	Urinvejs- konkreter	Infektion	Hæmorrhagisk Diathese	Blødnings- sæde	Vitamin D Dosis	Resorption	Bemærkninger
R215	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	0	
R216	+	0	0	0	0	+	Bugsaar Ventr. Tarm	50 Enh.	0	
R217	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R218	0	0	0	0	0	0		50 Enh.	—	Kontrol
R219	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R220	0	0	0	0	0	0		50 Enh.	—	Kontrol
R186	0	0	0	0	0	0		100 Enh.	—	Kontrol
R187	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	0	
R188	+	0	0	0	0	+	Pleura	100 Enh.	—	
R189	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	
R190	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	—	
R221	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	—	
R222	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	0	
R223	+	0	0	0	0	+	Peri- ton.	100 Enh.	+	
R224	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	—	
R225	+	0	0	0	Pneu- moni	0		100 Enh.	+	
R226	+	0	+	0	Pneu- moni	0		100 Enh.	0	
R227	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	—	
R228	0	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	Kontrol
R229	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R191	+	0	0	0	0	0		500 Enh.	+	
R192	+	0	0	0	0	0		500 Enh.	+	
R193	+	0	0	0	0	+	Pleura	500 Enh.	+	
R194	0	0	0	0	0	0		500 Enh.	+	Kontrol

Nr.	Vægtstandsning —Vægttab	Xerophthalmi	Tungeabsces	Urinvejs- konkrementer	Infektion	Hæmorrhagisk Diathese	Blødningens Sæde	Vitamin D Dosis	Resorption	Bemærkninger
R271	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R272	0	0	0	0	0	0		500 Enh.	+	Kontrol
R273	—	0	0	0	0	0		500 Enh.	—	
R274	+	0	0	0	0	0		500 Enh.	0	
R275	0	0	0	0	0	0		500 Enh.	+	Kontrol
R276	+	+	0	0	0	0		500 Enh.	+	
R277	+	0	0	0	0	0		500 Enh.	+	
R278	+	+	0	0	0	0		500 Enh.	+	

Parenteral Tilførsel af Vitamin D.

R204	—	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R205	—	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R206	—	0	0	0	Pneu-	0		50 Enh.	+	
					moni					
R207	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	—	
R208	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R209	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R210	+	+	0	0	0	0		50 Enh.	++	
R211	0	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	Kontrol
R212	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R242	0	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	Kontrol
R243	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R244	+	+	+	0	0	0		50 Enh.	+	
R245	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R246	+	0	0	0	0	+	Tarmbl.	50 Enh.	+	
R247	+	+	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R248	+	+	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R249	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R250	0	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	Kontrol
R251	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	

Nr.	Vægtstandsning — Vægttab	Xerophthalmi	Tungeabsces	Urinvejs- konkrementer	Infektion	Hæmorrhagisk Diathese	Blodningens Sæde	Vitamin D Dosis	Resorption	Bemærkninger
R252	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	
R253	+	+	0	0	0	+	} Pleura Lunger	100 Enh.	+	
R254	0	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	Kontrol
R255	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R256	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	
R257	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	
R258	+	0	+	0	0	0		100 Enh.	+	
R259	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	
R260	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	
R261	+	0	+	0	0	0		100 Enh.	—	
R262	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R263	0	0	0	0	0	0		5 Enh.	+	Kontrol
R264	0	0	0	0	0	0		5 Enh.	—	Kontrol
R266	+	+	+	0	0	+	Inject.- sted	5 Enh.	+	
R267	+	+	+	0	0	+	Inject.- sted	5 Enh.	+	
R268	+	0	0	0	0	+	Vesica Colon	5 Enh.	+	
R269	+	+	0	0	0	+	Inject.- sted	5 Enh.	+	
R270	+	+	0	0	0	+	Inject.- sted Lunger	5 Enh.	0	

Desoxycholsyre — Dyr.

R230	+	+	0	0	0	0		50 Enh.	0	
R231	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	0	
R232	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R233	+	0	0	0	0	+	Periton.	50 Enh.	0	

Nr.	Vægtstandsning —Vægttab	Xerophthalmi	Tungeabscees	Urinevs- konkrementer	Infektion	Hæmorrhagisk Diathese	Blødnings- sæde	Vitamin D Dosis	Resorption	Bemærkninger
R234	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R235	0	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	Kontrol
R236	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	0	
R237	+	0	0	0	0	+	Peri- ton.	100 Enh.	0	
R238	+	+	0	0	0	0		100 Enh.	0	
R239	+	0	0	0	0	0		100 Enh.	0	
R240	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R241	0	0	0	0	0	0		100 Enh.	+	Kontrol
R318	0	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R319	0	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	Kontrol
R320	+	0	0	0	0	+	Periton.	50 Enh.	0	
R321	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	0	
R322	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R323	+	0	0	0	Pneu- moni	+	Periton.	50 Enh.	+	
R324	+	0	0	0	0	+	Tarm	50 Enh.	+	
R325	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R331	+	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R332	0	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	Kontrol
R333	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R334	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R335	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R336	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R337	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	0	
R338	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	0	
R339	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R340	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R341	+	0	0	0	0	0		50 Enh.	+	
R355	+	0	0	0	0	0		0	0	Kontrol
R356	0	0	0	0	0	0		5 Enh.	+	Kontrol

Nr.	Vægtstandsning —Vægttab	Xerophthalmi	Tungeabsces	Urinvejs- konkrementer	Infektion	Hæmorrhagisk Diathese	Blodningens Sæde	Vitamin D Dosis	Resorption	Bemærkninger
R357	+	0	0	0	0	0		5 Enh.	+	
R358	—	0	0	0	0	0		5 Enh.	+	
R359	+	0	0	0	0	0		5 Enh.	+	
R360	—	0	0	0	0	0		5 Enh.	+	
R154	+	0	+	+	Pneu- moni	+	Retro- periton.	5 Enh.	+	Forsøg 13
R155	+	0	0	0	0	+	Periton.	5 Enh.	+	
R156	—	0	0	0	0	+	Ventrikel	5 Enh.	—	

Skemaet viser:

Opererede Dyr paa McCollum Kost	92	
Hos disse ses Vægtstandsning-Vægttab	i 91	Tilfælde
Xerophthalmi	i 13	—
Tungeabsces	i 10	—
Urinvejskonkrementer	i 2	—
Infection	i 8	—
Hæmorrhagisk Diathese	i 27	

RESORPTION AF VITAMIN A OG CAROTIN
VED OCCLUSIONSICTERUS

4) RESORPTION AF VITAMIN A OG CAROTIN VED OCCLUSIONSICTERUS

a) *Avitaminosis A paa McCollum Kost ved Occlusionsicterus.*

Under Iagttagelse af de Dyr, paa hvilke man under Forløbet af en Rachitis har frembragt Occlusionsicterus, har der vist sig en Række Symptomer mere eller mindre karakteristiske for avitaminosis A, som det fremgaar af Sektionsbeskrivelserne og foranstaaende Skema Side 167.

Under Forløbet af en eksperimentel Rachitis fremkaldt ved McCollums rachitogene Kost er der aldrig tidligere beskrevet Symptomer paa Vitamin A Mangel.

Den icteriske Tilstand maa saaledes være den ekstra Faktor, som gør Symptomerne manifeste, og Opgaven, som foreligger, maa være den at søge at eftervise, at Udnyttelsen af den Mængde Vitamin A (Carotin), som findes i McCollum Kosten og som under normale Forhold er sufficient, er kompromitteret ved den icteriske Tilstand.

Den første Iagttagelse af, at der kan optræde Vitamin A Mangel Symptomer paa en Kost (McCollum Kosten), som er sufficient med Hensyn til Vitamin A, naar Dyret paaføres en Occlusionsicterus, skete under følgende Forhold:

Forsøgsplanen var at undersøge Resorptionen af Vitamin D under Forløbet af en Occlusionsicterus ved at lade Dyrene vokse paa Fødebl. 4 til en for det operative Indgreb passende Størrelse, derefter ved Hjælp af McCollum Kost, som gives Dagen efter Operationen og derpaa kontinuerlig, at fremkalde røntgenologisk paaviselig Rachitis og dernæst ved Indgift af Vitamin D efter den kurative Metode at studere Resorption og Udnyttelse af det tilførte Vitamin D, idet Rachiten skulde anvendes som Indikator paa Vitamin D Virkningen.

Forsøg 31.

3 Rotter, R20, R21 og R22, som indtil Operationsdagen har været paa Fødebl. 4, *opereres*
 7 Uger gamle, sættes Dagen efter Operationen paa McCollum Kost, og man afventer nu Rachitens Udvikling.

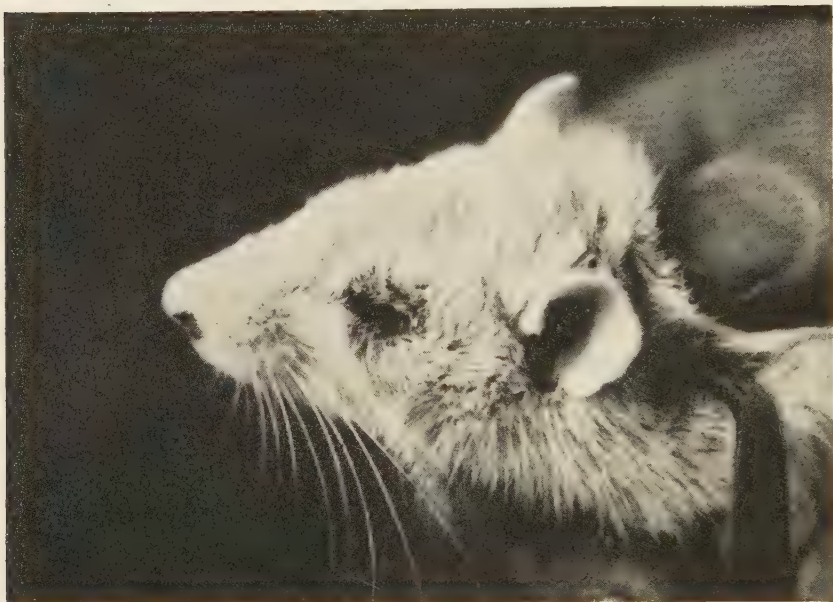


Fig. 11. Xerophtalmi hos Rotte (R22) med Occlusionsicterus paa McCollum Kost.

Det lykkes imidlertid ikke at fremkalde Rachitis. Ved *Røntgenfot.* 3 Uger efter Operationen er Epifyselinierne lukket.

Hos alle 3 Dyr udvikler der sig derimod i Løbet af den postoperative Periode (19—24 Dage) tydelig Xerophtalmi, som hos 1 Dyr (R22) bliver særdeles udtalt (se Fig. 11).

Ved Betragtning af Vægtkurverne ses Vægtstandsning. Alle 3 Dyr dør af hæmorrhagisk Diathese i Løbet af den angivne Tid.

2 andre Dyr (R23, R24), der er *opereret*
 paa sædvanlig Maade og som efter Operationen fortsætter paa Fødebl. 4, viser jævn Vægtstigning. Ved *Røntgenfot.* paa samme

Tidspunkt som de 3 forudgaaende Dyr ses Epifyserne normale og ganske smalle.

Dyrene sættes nu, d. v. s. 3 Uger efter Operationen paa McCollums rachitogene Kost, og straks ophører Vægtstigningen, den afløses af Vægttab, og i Løbet af 14 resp. 7 Dage udvikler der sig en begyndende Xerophthalmi hos begge Dyrene.

Den postoperative Levetid var 33 resp. 27 Dage, og begge Dyr døde af hæmorrhagisk Diathese.

Uopererede *Kontrol*dyr paa Fødebl. 4 voksede og udvikledes normalt ogsaa med Hensyn til Tibiaepifysen.

Disse Forsøgsresultater er tydet som beroende paa mangelfuld Udnyttelse af det i Kosten værende Vitamin A (Carotin).

Gennemgaar man nu det foreliggende Materiale af opererede Dyr paa McCollums rachitogene Kost 3143 med Henblik paa eventuelle Symptomer paa Vitamin A Mangel, viser det sig, at ikke alle Dyr faar prægnante kliniske Symptomer som Xerophthalmi, Tungeabsces og andre Betændelsesfænomener, Urinvejskonkrementer o. s. v., men hos et vist Antal Dyr optræder disse Fænomener (se Skemaet Side 167 + Dyrene i Forsøg 31).

Hos ialt 97 opererede Dyr findes:

Xerophthalmi (vekslende Grader)	i 18 Tilfælde
Tungeabsces	i 10 Tilfælde
andre Betændelser	i 8 Tilfælde
Urinvejskonkrementer (Blæresten)	i 2 Tilfælde

Som yderligere Eksempel paa den Xerophthalmi, der optræder hos Dyr paa McCollum Kost med Occlusionsicterus, gengives nedenstaaende Billede Fig. 12.

Undersøger man Generalnævneren for alle disse Fænomener, Vægtkurven, ser man det Særsyn, at mens alle opererede Dyr paa Fødebl. 4, som beskrevet, efter Operationen vokser normalt, og alle uopererede Dyr paa McCollum Kost viser jævnt stigende Vægtkurve under Forløbet af deres Rachitis, giver Kombinationen af McCollum Kost + Operation (Icterus — Galdemangel i Tarmen) Vægtstandsning — Vægttab, der giver sig Udtryk i en Vægtkurve, som ligner den for avitaminosis A karakteristiske.

Dette gælder, enten der gives Vitamin D pr. os eller parenteralt og enten Tillæget har virket eller ej.

Af de opererede Dyr, som viser Vægttab, har 28 faaet Desoxycholsyre pr. os. Da Desoxycholsyre sandsynligvis har Andel i Vægttabet, maa disse Dyr lades ude af Betragtning i denne Forbindelse.

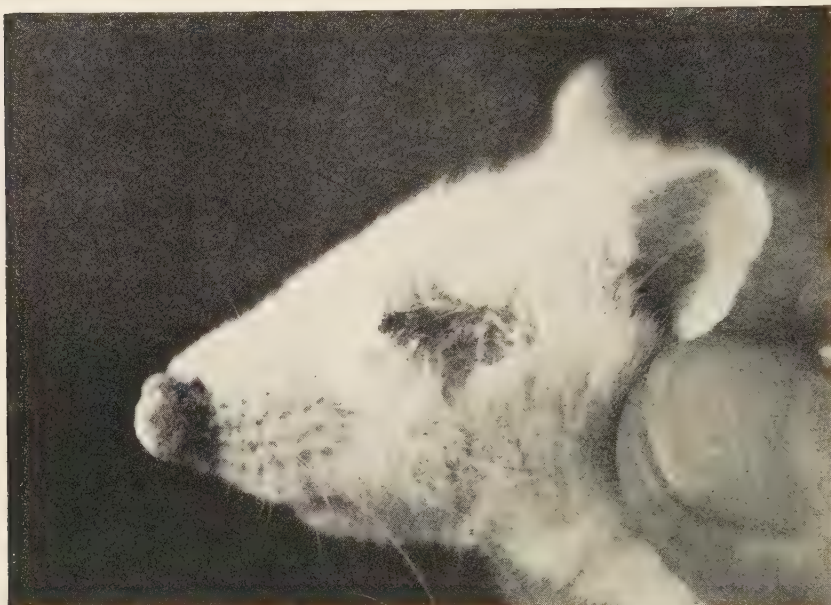


Fig. 12. Eksempel paa Xerophthalmi ved Occlusionsicterus paa McCollum Kost (R269). (Smlgn. Fig. 11).

Det samlede Antal opererede Dyr paa McCollum Kost var som nævnt 97, af disse viser 96 Vægtstandsning — Vægttab.

Ser vi bort fra Desoxycholsyredyrene, reterer der 69 opererede Dyr, hvoraf 68 Dyr viser Vægtstandsning—Vægttab.

1 Dyr viser Vægtstigning (R152), men her paavistes en gendannet Forbindelse fra Tarmen til Galdevejene, saa Galden strømmede frit ned i Tarmen; dette viser formentlig bedst, at Galdemanglen er det essentielle i Sagen.

Resultatet bliver saaledes: alle Dyr med Galdemangel i Tarmen har paa McCollum Kost vist Vægtstandsning — Vægttab efter Operationen.

I et tidligere Afsnit er beskrevet, hvorledes de opererede Dyr paa Fødebl. 4 og paa McCollum Kost med Galdemangel i Tarmen mister en betydelig Mængde Fedt med fæces.

Spørgsmaalet bliver nu, om det Kalorietab, som derved sker, kan være Aarsag til den foreliggende Vægtkurve eller om den skyldes et Tab af Vitamin A, eventuelt en Kombination af begge disse Faktorer.

Drejer det sig alene om en Vitamin A Mangel, maa et parenteralt indgivet Tillæg af Vitamin A (+ Vitamin D til Helbredelse af Rachiten) kunne bringe Vægtkurven til at stige.

Forsøg 32.

6 Rotter (R279—R284 incl.) af samme Kuld, f. 2/1 1935, sættes 4 Uger gamle paa McCollums rachitogene Kost.

De har faaet et insufficient Tillæg af Vitamin D, som ingen Rolle spiller for det foreliggende Forsøg.

De udvikler alle en smuk Rachitis + + +, røntgenologisk verificeret.

R279 uopereret + Kontrol.

R280 uopereret ÷ Kontrol.

R281—R284

opereres

paa vanlig Vis.

Som Vitamin A + D Kilde benyttes Decamin (Ferrosan), som indeholder 40000 eff. cur. Rottedoser Vitamin A og 12500 danske Enheder Vitamin D pr. Gram.

Der er anvendt en Fortynding af denne Stamopløsning med Jordnøolie, saaledes at $\frac{1}{10}$ ccm indeholdt 50 danske Enheder Vitamin D, en Dosis, om hvilken vi fra de tidligere Forsøg ved, at den er effektiv i passende Tid ved parenteral Indgift, og 165 eff. cur. Rottedoser Vitamin A, altsaa stort Overskud af Vitamin A.

Tillæget gives til alle Dyr undtagen R 280 (÷ Kontrol) i Dosis paa $\frac{1}{10}$ ccm dgl. subcut.

R280 faar $\frac{1}{10}$ ccm Jordnøolie subcut. dgl.

Betragter man Vægtkurverne for disse Dyr, ses det, at mens begge Kontrol dyr vokser og trives ganske normalt, har Vitamin A Tillæget ingen Indflydelse paa Vægtkurverne for de opererede Dyr.

Kurverne beholder den tidligere beskrevne Karakter, der kommer Vægtstandsning og paafølgende Vægttab.

Ved ugentlige *Røntgenkontroller* til Undersøgelse af Rachitens Forløb ses det mærkelige Forhold, at det ikke lykkes at helbrede Rachiten i Forsøgsperioden med 50 Enheder Vitamin D subcut. dgl., til Trods for at denne Dosis tidligere havde vist sig fuldstændig effektiv uden samtidig Vitamin A Indgift.

* +Kontrollen (R279) helbredes imidlertid for sin Rachitis i Forsøgsperioden af det samme Vitamintillæg.

Ved *Sektion* findes Olien hos alle Dyr i det væsentlige resorberet (hos 2 Dyr findes dog 1 Dr. Olie paa Injectionssstedet), saa nogen Resorptionsinsufficiens drejer det sig næppe om.

Forholdet beror sandsynligvis paa, at Vitamin A Tillæget øger Vækstprocesserne i Epifyselinien saa meget, at Vitamin D Tillæget hos de opererede Dyr er blevet utilstrækkeligt til Rachitens Helbredelse, idet en Faktor, som øger Vækstprocesserne, tenderer i Retning af ogsaa at øge Rachitens Grad.

Denne øgede Vækstproces behøver imidlertid ikke at give sig Udslag i en Vægtstigning, og dette er netop Tilfældet her; Vægtkurven holder sig uforandret lav.

Forsøget gentages paa nøjagtig samme Maade med Dyrene R297 (÷Kontrol), R298 (+Kontrol), R299 og R300 (opererede Dyr), alle af samme Kuld, f. 8/1 1935.

Udfaldet er ganske identisk med det nys beskrevne. Normal Vægtstigning hos begge Kontrol dyr; Vægtstandsning — Vægttab hos de opererede Dyr.

Rachiten holder sig uforandret hos ÷Kontrollen og Operationsdyrene, men helbredes hos + Kontrollen. Olien er i det væsentlige resorberet hos alle Dyr.

Konklusionen maa blive, at Vitamin A ikke alene er i Stand til at holde Operationsdyrene i normal Vægtstigning.

Som det tidligere er vist ved Fedtanalyser paa Operationsdyrene, sker der et betydeligt Fedttab med fæces ved Galdemangel i Tarmen, saavel hos Dyr paa den fedtrige Fødebl. 4 som paa McCollums Fødeblanding 3143.

Kulhydratresorptionen lider imidlertid ikke ved Galdemanglen i Tarmen, og man kunde derfor tænke sig at tilsætte saa meget Glu-

køse til Kosten, at Kalorietabet rigeligt blev dækket, for derved at undersøge det næste Punkt, nemlig om Vægtstandsningen alene skyldes Kostens kaloriske Utilstrækkelighed.

Gentagne Analyser af den Portion McCollum Kost, som blev givet til Dyrene, viste et Fedtindhold paa 1,1 %.

Dyrene mister i værste Fald alt det indgivne Fedt, d. v. s. 1 ctg Fedt pr. g optaget Føde.

Regner man, at Dyrene gennemsnitlig æder 10 g dgl. og erstatter den deri værende Mængde Fedt med Glukose, drejer det sig om 0,23 g Glukose pr. 10 g Føde eller 2,3 % Glukose tilsat McCollum Kosten.

Forsøg 33.

5 Rotter (R326—R330 incl.), alle af samme Kuld, f. 15/2 1935, sættes 4 Uger gamle paa McCollum Kost (insufficient Tillæg af Vitamin D) og udvikler Rachitis ++.

R326 uopereret ÷ Kontrol.

R327 uopereret + Kontrol.

De øvrige Dyr *opereres*
paa vanlig Vis.

R326 faar *Tillæg* af Glukose i den angivne Dosis samt Jordnødotie $\frac{1}{10}$ ccm subcut. dgl.

R327 faar som *Tillæg* Ultranol fortyndet med Jordnødotie, saaledes at $\frac{1}{10}$ ccm indeholder 50 Enheder Vitamin D. Der gives $\frac{1}{10}$ ccm subcut. dgl.

Operationsdyrene faar som *Tillæg* saavel Glukose som Vitamin D i de anførte Doser fra 2 Dage efter Operationen.

Ved ugentlig *Røntgenkontrol* iagttages Rachiten.

Vægtkurven viser jævn Stigning hos R326 og R327, hos de øvrige Dyr Vægtstandsning — Vægttab som i forrige Forsøgsrække.

Rachiten viser følgende Forhold: Forværret hos ÷ Kontrollen, hos de øvrige Dyr Helbredelse. Vitamin D Tillæget viser sig altsaa her, uden samtidig Vitamin A Indgift, fuldt sufficient.

Resultatet af Forsøgsrækken maa blive, at Kalorietabet ikke alene er Aarsagen til Vægtstandsningen.

Man prøver derfor i næste Forsøgsrække at give saavel Vitamin A (og Vitamin D) som Glukose i de nævnte Doser og undersøger den evt. Virkning paa Vægtkurven.

Forsøg 34.

12 Røtter (R306—R317 incl.) sættes 4 Uger gamle paa McCollum Kost og udvikler alle Rachitis ++—+++ (insufficient Vitamin D Tillæg).

Dyrematerialet deles i 2 Grupper:

- | | | |
|---|--|-------------|
| I. R306—R312 incl. alle af samme Kuld. | | alle Dyr |
| II. R313—R317 incl. alle af samme Kuld. | | lige gamle. |

Regelmæssig *Røntgenkontrol* af Rachitens Grad hos alle Dyr.

I. R306 uopereret ÷Kontrol, faar et *Tillæg* af Jordnødotie $\frac{1}{10}$ ccm dgl. subcut. og Glukose 2,3 % i Kosten.

R307 uopereret +Kontrol; faar et *Tillæg* af Decamin (Vitamin A + D) i samme Dosis som i de tidligere Forsøg subcut. dgl.

R308—R312 incl.

opereres

paa vanlig Vis. Dagen efter Operationen begynder man at give Glukose 2,3 % i Kosten, og 3 Dage efter Operationen (og derefter dgl.) gives Decamin subcut. i samme Dosis som tidligere anført og som er givet til +Kontrollen.

Vægten kontrolleres hver anden Dag.

Man ser nu hos alle Dyr en tydelig Vægtstigning (se Kurverne), som hos Operationsdyrene maaske er lidt langsommere og lidt mindre end hos Kontrolldyrene, men dog utvivlsomt danner en Kurve af et ganske andet Udseende end hos de opererede Dyr i de to forudgaaende Forsøgsrækker over dette Spørgsmaal.

Rachiten forholder sig som tidligere beskrevet ved Indgift af Vitamin A + D parenteralt: Helbredelse hos +Kontrollen, men ingen Bedring at spore hos Operationsdyrene, der i saa Henseende forholder sig som ÷Kontrollen.

Hos 2 Dyr, R311 og R312 er al Olien resorberet, hos de øvrige ses 1 Dr. Olie paa Injectionsstedet, som her var Sædet for store Hæmatomdannelse — et Forhold som senere skal diskuteres.

II. R313 uopereret $\div$ Kontrol; faar *Tillæg* som R306, men Glukose 10 % i Kosten.

R314 uopereret + Kontrol; faar *Tillæg* som R307.

R315—R317 incl.

opereres

og behandles derefter ganske som R308—R312, kun faar de Glukose 10 % i Kosten — altsaa et betydeligt Overskud af Glukose.

Forsøgsresultatet svarer fuldstændig til det for Gruppe I fundne.

Ogsaa her ses utvivlsomt Stigning i Vægtkurven (endog maaske lidt stejlere end i Gruppe I) hos alle Dyr.

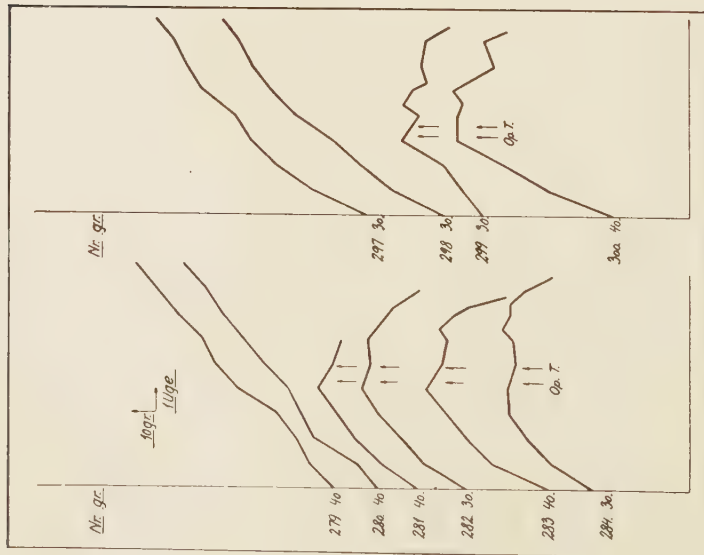
Sammenligner man disse Forsøgsgrupper med hverandre og mindes Udgangspunktet for Undersøgelserne: Vægtstandsningen ved McCollum Kost + Vitamin D hos Operationsdyrene faar vi altsaa:

McCollum Kost + Vit. D	Vægtstandsning
McCollum Kost + Vit. D + Glukose	Vægtstandsning
McCollum Kost + Vit. D + Glukose + Vit. A....	Vægtstigning,

d. v. s. det er ikke nok at gøre Kosten kalorisk tilstrækkelig; først et Tillæg af Vitamin A parenteralt giver Vægtstigning.

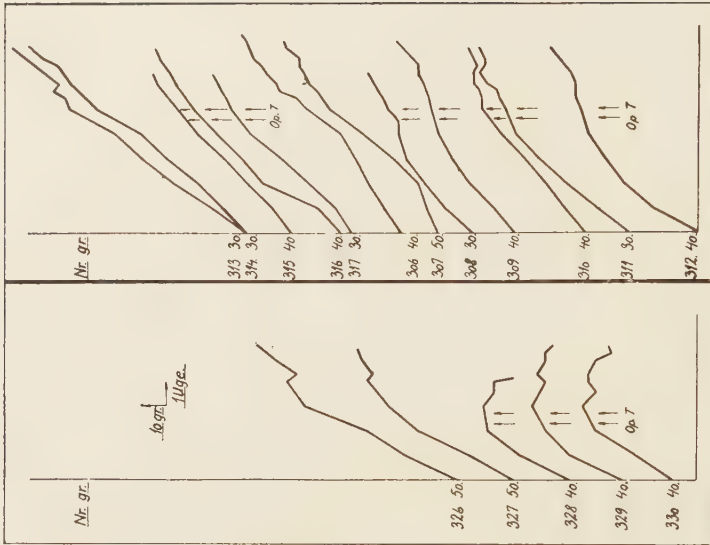
Sammenholder vi dette med de øvrige Symptomer paa avitaminosis A hos Dyr med Choledochusspærring paa McCollum Kost, maa vi konkludere: *Resorptionen af Vitamin A (Carotin) fra Tarmkanalen er nedsat ved Galdemanglen i Tarmen.*

Idet Vægttabet er Udtryk for en vis Grad af avitaminosis A har dette Forhold gjort sig gældende hos alle de iagttagne Dyr.



Vægtkurver.
Forsøg 32.

Parenteralt Vitamin A + D Tillæg til Røtter med
Occlusionsicterus. Kost: McCollum 3143.



Vægtkurver.
Forsøg 33.

Parenteralt
Vitamin D Tillæg + Glu-
cose pr os til Røtter med
Occlusionsicterus.
Kost: McCollum 3143.

Forsøg 34.
Parenteralt
Vitamin A + D Tillæg +
Glucose pr os til Røtter
med Occlusionsicterus.
Kost: McCollum 3143.

b) *Avitaminosis A paa Vitamin A-fri Kost ved Occlusionsicterus.*

Oral Administrering af Vitamin A og Carotin.

Som det fremgaar af de foregaaende Forsøgsrækker er det nødvendigt for nærmere at studere A-Vitaminresorptionen at lægge Forsøgsbetingelserne om, da de optrædende Symptomer paa Vitamin A Mangel hos Dyr med Choledochusspærring paa McCollum Kost med Undtagelse af Vægtstandsningen er for spredte til at tillade deres Anvendelse som Indikatorer.

I det følgende skal nærmere redegøres for en Del Forsøgsrækker, som har til Opgave om muligt at belyse Resorptionen af Vitamin A ved Occlusionsicterus hos Dyr paa Vitamin A-fri Kost.

Véd Standardisering af A Vitamin holdige Stoffer gaar man bedst frem efter den kurative Metode, men jeg har dog ikke ment at kunne undlade at forsøge ogsaa den præventive Metode.

Ved en effektiv kurativ Rotteenhed Vitamin A forstaar man den Mængde, som ved dgl. Indgift i en 5 Ugers Efterperiode til en Rotte med Symptomer paa Vitamin A Mangel fremkalder en gnstl. Vægtforøgelse paa mindst 8 g pr. Uge og i Løbet af den nævnte Tid helbreder Vitamin A Manglens Symptomer.

Denne Dosis svarer til 2—3 internationale Vitamin A Enheder = 2—3 γ internationalt Standard-Carotin.

De i det følgende anvendte Tillæg af Vitamin A er Tran, standardiseret af Statens Vitamin-Laboratorium efter nævnte Metode, og 1 eff. kur. Rotteenhed af den benyttede Tran = 2 mg Tran.

Som Betegnelse for Xerophtalmiens Grad er anvendt følgende:

- X_0 = begyndende Xerophtalmi med sparsomt Sekret i mediale Øjenkrog og Enopthalmus.
- X_1 = Øjet lukket med sortbrune Sekreterkorper.
- X_2 = som X_1 , men tillige uklar cornea.
- X_3 = alle stærkere Grader med ulcerationer af corneæ, stigende til Panopthalmi.

Periocular Reakction = den af Gudjonsson 1930 beskrevne perioculære, haarløse Zone, som er det første Tegn paa begyndende Tilbagegang af Xerophtalmien efter Indgift af Vitamin A. P. R. indtræder 2—3 Dage efter første sufficente Vitamin A Indgift.

Forsøg 35.

Denne Forsøgsrække er udført efter den præventive Metode, hvorved man forstaar en Metode til Vitamin A Bestemmelse, ved hvilken man, saa snart Dyret sættes paa Vitamin A-fri Kost, samtidig giver et Tillæg af Vitamin A og undersøger, om denne Dosis er tilstrækkelig til at hindre Avitaminosens Symptomer i at udvikles i den Tid, Udviklingen tager hos ÷Kontrollen, d. v. s. et Dyr, som er paa Vitamin A-fri Kost, men uden samtidig Tillæg af Vitamin A.

10 4 Uger gamle Rotter af 2 Kuld sættes paa den i et tidligere Kapitel beskrevne Fødeblanding 11 (Vitamin A-fri Kost).

Efter at de har vist jævn Vægtstigning *opereres*
Dyrene R26—R33 *incl.* (samme Kuld) d. 18/11 1933, mens R43 og R44 er uopererede Kontrolldyr.

Fra 19/11 1933 gives til Dyrene R26—R29 *incl.* Tillæg af 2 mg Tran = 1 eff. kur. Rotteenhed Vitamin A, og til R30—R33 *incl.* Tillæg af 6 mg Tran = 3 eff. kur. Rotteenheder Vitamin A dgl. pr os.

Kontrolldyrene faar som Tillæg fra samme Dato 2 mg Tran og 6 mg Tran pr os dgl. til henholdsvis R43 og R44 til Bedømmelse af den paagældende Trans Effektivitet med Hensyn til Vitamin A.

Som det fremgaar af Vægtkurverne, afløses Operationsvægttabet ikke af en kontinuerlig og stærk Vægtstigning (Dyrene er vejet hver anden Dag), men der indtræder i Realiteten en Vægtstandsning.

Dyrene sløjer hurtigt af og dør.

Levetiden for de to Grupper af Dyr er henholdsvis 8—17 Dage og 11—19 Dage.

Der iagttages i Løbet af denne Tid ikke hos noget Dyr andre Vitamin A Mangel Symptomer end Vægtstandsningen: formentlig kan disse Symptomer, specielt Xerophthalmien, ikke naa at blive udviklet i Forsøgsperioden.

At Kosten + Tillæg for begge Grupper Vedkommende har været sufficient fremgaar af Vægtforholdene for de 2 Kontrolldyr (se Vægtkurverne), der viser jævn og naturlig Vægtstigning.

Disse 2 Dyr frembyder i det hele intet abnormt, heller ikke ved Sektion.

Sektion af de opererede Dyr viser hos R30 udtalt Levercirrhose som tidligere beskrevet. Tarmkanalen er fyldt med Blod, og der ses Peteechier i begge Lunger som Udtryk for en hæmorrhagisk Diathese.

R26, R27 og R29 har moderat Ascites.

Hos de øvrige Dyr ses intet abnormt af Interesse.

Alle Dyr er magre og icteriske.

Skulde man vove at slutte noget af denne Forsøgsrække, maa man vel sige, at det postoperative Forløb kunde tyde paa en mangelfuld Virkning af det tilførte Vitamin hos de opererede Dyr, enten dette saa beror paa en mangelfuld Resorption eller en mangelfuld Udnyttelse af det resorberede i Organismen.

Dette sidste kunde maaske i første Øjeblik se mest sandsynligt ud, da Dyrene øjensynligt heller ikke har været i Stand til at udnytte det Leverdepot af Vitamin A, som de formentlig har haft ved Forsøgets Begyndelse.

Forsøg 36.

Sideløbende med Forsøg 35 har jeg foretaget efterfølgende Undersøgelse for at se, om der skulde være Forskel paa Resorptionen af Carotin og Vitamin A ved den komplette Choledochusspærring.

Forsøgsanordningen er ganske som i Forsøg 35.

Kost: Fødebl. 11.

Gruppe I. *R34—R39 incl.* (samme Kuld), f. 13/10 1933

opereres

paa vanlig Vis 19/11 1933.

Fra 20/11 1933 *Tillæg* af 2 γ Carotin opløst i Jordnødolie pr os dgl.

Gruppe II. *R40—R42 incl.* (samme Kuld), f. 13/10 1933

opereres

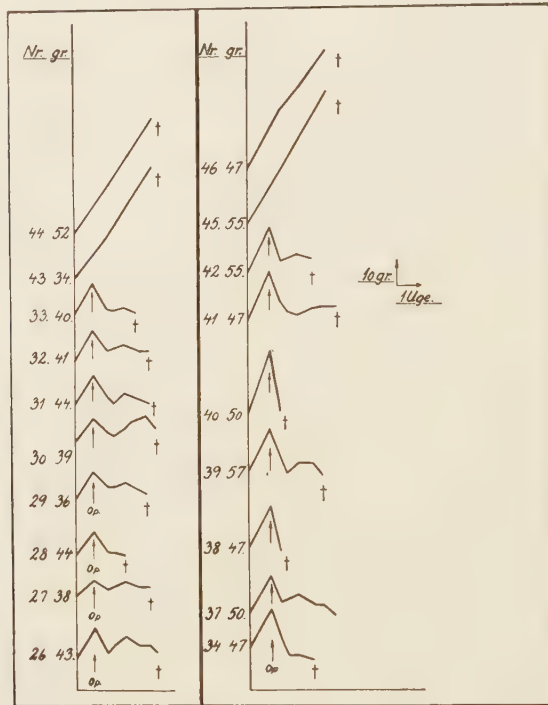
samme Dato som Dyrene i Gruppe I.

Fra 20/11 *Tillæg* af 6 γ Carotin opløst i Jordnødolie pr os dgl.

R45 og R46 er uopererede Kontrol dyr paa Vitamin A-fri Kost + *Tillæg* af henholdsvis 2 γ Carotin og 6 γ Carotin opløst i Jordnødolie pr os dgl. fra 20/11 33.

Saa vel rent klinisk som med Hensyn til Vægtkurverne forholder de to Grupper sig ens indbyrdes; og i Sammenligning med Dyrene i Forsøg 35 er Forløbet ganske identisk.

R35 og R36 udgaar af Materialet, da de dør umiddelbart efter Operationen, uden at man ved Sektionen kan konstatere nogen teknisk Fejl.



Vægtkurver.

Forsøg 35.

Forsøg 36.

Oral Indgift af Tran.

Oral Indgift af Carotin.

Avitaminosis A paa Vitamin A fri Kost ved

Occlusionsicterus.

De i forrige Forsøgsrække anstillede Betragtninger over Forsøgets Værdi til Belysning af de stillede Spørgsmaal vil altsaa ogsaa gælde her.

At det givne Tillæg har været fuldt sufficient, fremgaar af Kontrolldyrenes Vægtkurver og kliniske Tilstand, der under hele Forløbet har været ganske uafficeret.

Ved Sektion paavises intet af Værdi til Belysning af Problemet.

Den gnsft. postoperative Levetid var for de to Grupper henholdsvis 11 og 10 Dage.

Selvom Resultaterne tyder paa en mangelfuld resorptiv Virkning af Vitamin A, resp. Carotin, synes det dog, som om den praeventive Metode ikke er rigtig velegnet til Formaålet, hvis man vil anvende de almindelige kliniske Symptomer paa Vitamin A Mangel som Indikatorer, idet disse næppe naar at blive udviklet i Forsøgsperioden.

I de efterfølgende Forsøg vil jeg derfor prøve at anvende den kurative Metode til Belysning af Problemerne.

Forsøg 37.

Er planlagt som Resorptionsforsøg med Vitamin A og Carotin hos opererede Dyr med manifeste Symptomer paa Vitamin A Mangel.

5 Rotter (*R47—R51* incl.) af samme Kuld, f. 2/11 1933, sættes ved Forsøgets Begyndelse paa Fødebl. 11.

De *opereres*
 efter 11 Dages Forløb, for at Operationstidspunktet kan ligge saa nær ved det Tidspunkt, da man forventer Vitamin A Mangel Symptomernes Fremkomst, som overhovedet muligt, idet man paa den anden Side ønsker at operere paa et Tidspunkt, hvor Dyrene endnu ikke er sløje.

Der har oprindelig været to Dyr til i Forsøget (*R52* og *R53*), som imidlertid begge udgaar — *R52* fordi den kun lever 2 Dage efter Operationen, *R53* fordi den uden paaviselig Aarsag findes død i Buret endnu inden Operationen.

Som uopereret Kontrol dyr anvendes 2 Rotter, *R54* og *R55* paa Fødebl. 11.

Af Vægtkurverne fremgaar det, at Forløbet fuldkomment svarer til Forløbet i Forsøgsrækkerne efter den praeventive Metode.

Operationsvægttabet afløses ikke, som man kunde vente det, efter Resultaterne hos Dyrene paa Fødebl. 4, af en hurtigt tiltagende Vægtstigning, men der kommer i alle Tilfælde en Vægtstandsning, formentlig som Udtryk for en avitaminosis A.

1 Uge efter Operationstidspunktet indtræder der hos de uopererede Kontrol dyr Vægtstandsning og begyndende Xerophthalmi, mens Øjensymptomerne hos Operationsdyrene stadig lader vente paa sig.

og man derfor som eneste Symptom paa Vitamin A Mangel har Vægtstandsningen.

Da man gerne, om muligt, vilde benytte Xerophthalmien som Indikator paa den kurative Effekt af Tillæget, venter man stadig med Indgift af Tran og Carotin, og, som det senere viser sig, bliver Tillæget først givet saa sent, at en evt. resorptiv Virkning ikke naaar at gøre sig gældende, før Dyrene dør.

Klinisk kommer der hos alle Dyrene tiltagende almen Sløjhed, Afmagring, Pelsen bliver forpjusket og strittende og Bevægelserne langsomme. Dyrene dør henholdsvis 17, 16, 16, 21 og 15 Dage efter Operationen.

Hos 3 Dyr (R48, R50 og R51) ses der i sidste 2 Levedage begyndende Xerophthalmi.

Ved *Sektion* findes Icterus i alle Tilfælde. Hæmorrhagisk Diathese hos 3 Dyr (R47, R48 og R51), i alle Tilfælde i Form af Blødninger i Lungevævet.

I 3 Tilfælde begyndende Xerophthalmi (X_0). Operationsstedet frembyder i intet Tilfælde noget nyt. 2 Dyr (R50 og R51) har Levercirrhose og 2 Dyr (R49 og R50) Pneumoni.

Andre Tegn paa Vitamin A Mangel end de nævnte er ikke fundet.

Kontroldyrene frembyder begge Billedet af den fuldt udviklede Vitamin A Mangel: Xerophthalmi paa begge Øjne (X_2), otitis media og Tungeabsces foruden Vægtstandsning—Vægttab.

Der maa i dette Forsøg helt ses bort fra Virkningen af det givne Tillæg, og Forsøget viser derfor kun Forløbet af en avitaminosis A hos icteriske Dyr med fuldstændig Choledochusspærring; men der er i det kliniske Billede nøje Overensstemmelse med Forløbet i Forsøgsrækkerne efter den præventive Metode, og dette sandsynliggør derfor, at det i de præventive Forsøg virkelig har drejet sig om Vitamin A Mangel.

Forsøg 38.

6 Rotter af samme Kuld sættes 4 Uger gamle paa Fødebl. 11. Saa snart der er fremkommet tydelige Tegn paa Vitamin A Mangel, d. v. s. 16 Dage efter Forsøgets Begyndelse, da alle Dyrene har begyndende Xerophthalmi (X_0) *opereres*
de paa vanlig Vis.

Dagen efter paabegynder man oral Indgift af Tran; til *R58—R60* incl. 2 mg Tran dgl. = 1 eff. kur. Rotteenhed Vitamin A, til *R61—R63* incl. 6 mg. Tran = 3 eff. Rotteenheder dgl.

Tillæget gives saa hurtigt efter Operationen af Frygt for, at den postoperative Levetid skal blive for kort, hvis man venter 2—3 Dage.

Friske fæces har dog ikke hos noget Dyr vist positiv Sublimatprøve paa Galdefarvestof.

Hos alle Dyrene, med Undtagelse af *R60*, er det kliniske Forløb ganske ens; i Løbet af 8—9 Dage sløjer Dyrene stærkt af under, som det fremgaar af Vægtkurverne, hurtigt Vægttab og hastigt tiltagende Xerophthalmi, og mors indtræder.

I intet af disse Tilfælde har den indgivne Dosis Vitamin A altsaa kunnet bevirke en Vægtstigning eller hindre Dødens Indtræden, saaledes som det er Tilfældet med denne Trandosis hos uopererede A-avitaminotiske Dyr (se senere).

Dyrene paa 2 mg Tran (*R58* og *R59*) lever 9 Dage efter Operationen. *R60* (som har faaet Perforation fra Galdevejene til Tarmkanal — se nedenfor) lever 17 Dage efter Operationen (dræbes).

Dyrene *R61—R63* paa 6 mg Tran lever alle 8 Dage efter Operationen.

Forløbet er ganske identisk med Forløbet af Avitaminosen hos den opererede ÷Kontrol *R56*, der er opereret paa samme Tidspunkt som de andre, men i Stedet for Tran har faaet et Tillæg af Jordnødolie 0,6 ccm dgl. pr os.

R57, der efter Planen ligeledes skulde have været Kontrol dyr, dør 3 Dage efter Operationen af Eventration, idet den har bidt Bugvægsuturene over.

Hos et Dyr (*R60*), der har faaet 1 eff. kur. Rotteenhed Vitamin A dgl., ses en Uge efter Operationen begyndende Vægtstigning, der fortsætter kontinuerligt og stejlt i Løbet af de paafølgende 14 Dage. Samtidig hermed ses Xerophthalmien, som den første Uges Tid var hastigt tiltagende med Ulceration af corneæ, i Tilbagegang, der kommer tydelig periocular Reaktion og under det fortsatte Forløb bliver Øjnene næsten naturlige (se dog senere Sektionsbeskrivelse).

Fra 8 Dage efter Operationen er Icterus tydeligt aftagende. Fra 10. Dag er Urinen næppe icterisk mere og giver ikke Galdefarvestofreaktion.

Efter 17 Dages postoperativ Levetid dræbes Dyret og ved *Sektion* findes i Overensstemmelse med det kliniske Forløb ingen Icterus. Paa Operationsstedet ses Choledochus kun i ringe Grad dilateret, ret slap.

Man opklipper forsigtigt duodenums Forvæg, og ved Tryk paa Choledochus ser man nu Galden strømme frit ned i Tarmen gennem en Perforation i et stærkt adhærent Parti.

Xerophthalmien er som nævnt svundet, men som Rest ses corneæ uklare, og Dyret har sandsynligvis været blind.

Ved *Sektion* af de øvrige Dyr findes de alle magre og icteriske. Operationsstedet frembyder intet nyt.

R56: Øjne X₂. + Ascites. Iøvrigt intet abnormt.

R58: Øjne X₁ (÷ perioculær Reakt.). Ellers intet abnormt.

R59: Øjne X₂ (Uklarhed af corneæ, absolut ingen perioc. Reakt.). Haarbolle i Ventriklen. Ellers intet abnormt.

R61: Øjne X₂ (÷ Perioc. Reakt.). Iøvrigt som R59.

R62 og R63: Øjne X₂ (÷ perioc. Reakt.). R63 har tillige Haarbolle i Ventriklen. Iøvrigt intet abnormt.

Der er saaledes ikke hos A-avitaminotiske Rotter med Chole-
dochusspærring set nogen resorptiv Virkning af Vitamin A pr. os i
Enkelt-Dosis og 3 Gange enkelt Dosis, men Forløbet har været ganske
identisk med Avitaminosens Forløb ved Choledochusspærring uden
Indgift af Vitamin A pr. os.

Saa snart Icterus er svundet paa Grund af Choledochusspærrin-
gens Ophævelse og Galden atter strømmer frit ned i Tarmen, kom-
mer der imidlertid prompte Helbredelse af alle Symptomerne paa
Vitamin A Mangel ved oral Indgift af Vitamin A i Enkeltdosis.

Dette sidste viser altsaa, at Operationen som saadan hos det A-
avitaminotiske Dyr ikke er Aarsagen til det rapide Forløb af Avita-
minosens og Dødens Indtræden.



Fig. 13. Eksempel paa den stærkt udviklede Xerophthalmi trods 6 Dages Indgift af 2 mg Tran. (R60, inden Xerophthalmien var begyndt at gaa tilbage.)



Fig. 14. Samme Dyr som paa Fig. 13. Man ser Corneaulcerationerne.



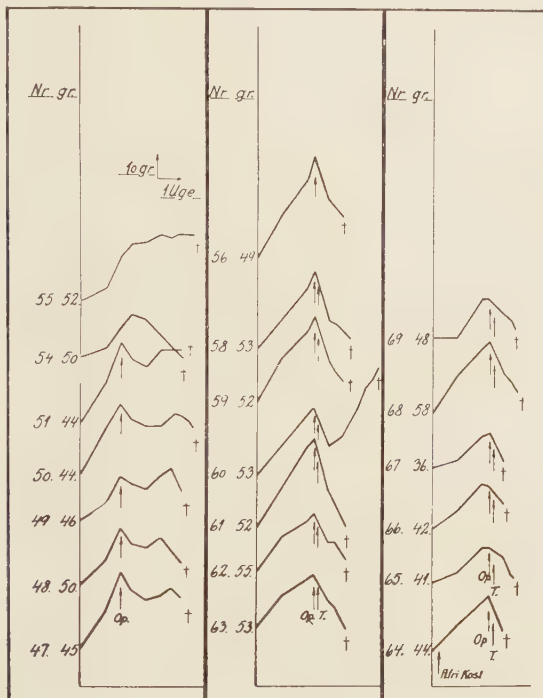
Fig. 15. R65. Eksempel paa den voldsomme Xerophthalmi og Dyrets hele elendige Tilstand trods Indgift af 2 γ Carotin dgl. i 6 Dage.



Fig. 16. R69. Efter 6 Dages Indgift af 6 γ Carotin dgl.

Forsøg 39.

6 Rotter af 2 Kuld sættes 4 Uger gl. paa Fødebl. 11, og Forsøgsanordningen er nu ganske den samme som i Forsøg 38.



Vægtkurver.

Forsøg 37.

Oral Indgift

af Tran.

Forsøg 38.

Oral Indgift

af Tran.

Forsøg 39.

Oral Indgift

af Tran.

Avitaminosis A paa Vitamin A fri Kost ved

Occlusionsicterus.

16 Dage efter Forsøgets Begyndelse (d. v. s. samme Dato som i forrige Forsøgsrække), da Dyrene har tydelig Xerophthalmi

Operation

paa vanlig Vis, og der gives fra Dagen efter Operationen et Tillæg til R64—R66 2 γ Carotin dgl. og til R67—R69 6 γ Carotin dgl. d. v. s. henholdsvis 1 og 3 eff. kur. Rotteenheder Carotin pr. os.

Forløbet er ganske identisk med det i Forsøg 38 beskrevne. Der ses ikke i noget Tilfælde resorptiv Virkning af det indgivne Carotin, men alle Symptomer skrider hurtigt frem, og under tiltagende Xerophthalmi og Vægttab dør Dyrene i Løbet af 3—7 Dage.

R64 og R66 lever 4 Dage efter 1. Tillæg. R65 lever 6 Dage efter 1. Tillæg og R67, R68 og R69 lever henholdsvis 3, 7 og 5 Dage efter 1. Tillæg.

Ved *Sektionen* ses alle Dyr magre, icteriske og forpjuskede.

R64, R65, R66: Øjne X_3 (purulent Henfald). R64 har tillige Haarbolle i Ventriklen, R65 stor Tungeabsces.

R67: Øjne X_3 med store Corneaulcerationer.

R68: Øjne X_2 (h. cornea uklar). + Ascites.

R69: Øjne X_3 (purulent Henfald). Stor Tungeabsces.

Ingen Tegn paa Vitamin A Mangel udover det beskrevne.

Resultatet slutter sig saaledes ganske nær til Forsøg 38.

Forsøg 40.

Den relativt korte Levetid efter Operationen hos Dyrene i de to foregaaende Forsøgsrækker gør en noget usikker med Hensyn til Spørgsmaalet: vil man overhovedet inden for det til Raadighed staaende Tidsrum klinisk kunne paavise Effekt af de givne Vitamin A-Doser hos uopererede A-avitaminotiske Dyr; thi hvis dette ikke er Tilfældet, kan man intet slutte af de foregaaende kurative Forsøg.

Man prøver derfor med 4 Dyr af samme Kuld (R72—R75 incl.) som 4 Uger gamle er sat paa Fødebl. 11.

Saa snart de viser begyndende Xerophthalmi, altsaa paa det Tidspunkt, da Operationen i de foregaaende Forsøg er udført, giver man Tran i samme Doser som til Operationsdyrene i en Forsøgsperiode svarende til henholdsvis korteste og længste postoperative Levetid og iagttager herunder, hvilke kliniske Tegn paa Bedring af Avitaminosen, der fremkommer.

R72 begynder at tabe i Vægt efter at den i 14 Dage har været paa Vitamin A-fri Kost.

Efter 3 Ugers Forløb ses tydelig Xerophthalmi (X_2), og der gives nu 2 mg Tran dgl. pr. os i en Periode af 17 Dage, hvilket svarer til Levetiden for R60, den længste Levetid for et opereret Dyr paa et Tillæg af 2 mg Tran.

Der kommer øjeblikkelig Vægtstigning, paaviselig allerede efter

3—4 Dages Forløb. 3 Dage efter 1. Tranindgift ses tydelig perioc. Reakt. (Dyret fotograferes). Øjnene renser sig nu fortsat, og Vægten stiger i Løbet af de 17 Dage 20 g, hvorefter Dyret dræbes.

R73 viser begyndende Xerophthalmi (X_1) og Vægtstandsning efter at have været paa Vitamin A-fri Kost i 17 Dage.

Der gives straks 2 mg Tran dgl. pr. os i en Periode af 9 Dage. Efter 3 Dages Forløb ses meget tydelig perioc. Reakt., og Vægten stiger prompte; i Løbet af de 9 Dage tager Dyret 13 g paa i Vægt og dræbes herefter. I Øjnene ses nu kun sparsomme Rester af Sekret og meget tydelig perioc. Reakt. Der er lille Tungeabsces, men iøvrigt intet paaviselig abnormt ved Sektionen.

Forløbet hos R72 svarer ganske til Forløbet hos R60 og sammenholdt med R73 viser det, at man indenfor et Tidsrum, der svarer til den korteste postoperative Levetid, af en Trandosis paa 2 mg dgl. pr. os meget vel kan iagttage sikre og utvivlsomme Tegn paa resorptiv Virkning af det tilførte Vitamin A, hvis Resorptionen og Udnyttelsen foregaar normalt.

R74 og R75 viser begge Vægttab, efter at de i 14 Dage har været paa Vitamin A-fri Kost. Efter 3 Ugers Forløb er der yderligere hos begge Dyr tydelig Xerophthalmi (X_1).

Man giver nu *Tillæg* af 6 mg Tran dgl. pr. os = 3 eff. kur. Rotteenheder Vitamin A i 8 Dage til begge Dyr, og det kliniske Forløb er herefter ganske ensartet.

Efter 3 Dages Forløb indtræder tydelig perioc. Reakt. Vægten er jævnt og hurtigt stigende, i Løbet af de 8 Dage beløber den sig til henholdsvis 25 og 22 g.

Dyrene dræbes, og *Sektionen* viser:

R74: Middel Ernæringstilstand. Øjnene: Kun ganske ringe blodigt Sekret i mediale Øjenkrog; meget kraftig og utvivlsom perioc. Reakt. Iøvrigt intet abnormt.

R75: Ret god Ernæringstilstand. Øjnene viser kraftig perioc. Reakt. Intet Sekret mere. Lille Tungeabsces. Ellers intet abnormt.

Ogsaa med denne Dosis kan man, som man kunde vente det, i en Periode svarende til den postoperative Levetid saaledes iagttage sikre og utvivlsomme Tegn paa begyndende Heling af Avitaminosen, normal Resorption og Udnyttelse forudsat.

Hermed sandsynliggøres det, at det hos Operationsdyrene drejer

sig om manglende resorptiv Virkning af det tilførte Vitamin A, navnlig naar man sammenholder Forholdene hos R60 hermed, som viser, at Operationen som saadan ikke er Aarsag til Symptomernes Fremadskriden og Dødens hastige Indtræden.



Fig. 17. R72. Ved Forsøgets Begyndelse havde Dyret X₂. Fig. viser Øjets Udseende efter Indgift af 2 mg Tran dgl. pr os i 6 Dage — tydelig periculær Reaktion; kun sparsomme Rester af Sekret. (Smlgn. Fig. 13).

Forsøg 41.

Dette er en ganske tilsvarende Forsøgsrække med uopererede Dyr, som efter at have vist tydelige Tegn paa Vitamin A Mangel fremkaldt af Fødebl. 11 faar Tillæg af Carotin pr. os i samme Dosis som Operationsdyrene og i en Periode, der svarer til henholdsvis korteste og længste Levetid efter Operationen, for at undersøge, om man indenfor dette Tidsrum vil kunne iagttage tydelig resorptiv Virkning af de nævnte Carotindoser hos uopererede Dyr.

4 Dyr af samme Kuld (R78—R81 incl.) sættes 4 Uger gamle paa Fødebl. 11.

R78 og R79 viser efter henholdsvis 18 og 14 Dages Forløb tydelige Tegn paa Vitamin A Mangel (henholdsvis X_2 og X_1).



Fig. 18. R78. Efter Indgift af 2 γ Carotin i 6 Dage. Ved Forsøgets Begyndelse X_2 ; nu tydelig periocular Reaktiøn og kun sparsomme Sekretrester. (Smlgn. hermed Fig. 15.)

Der gives nu til begge Dyr Tillæg 2 γ Carotin dgl. pr. os i henholdsvis 6 og 4 Dage.

Efter 3 Dages Forløb viser begge Dyr tydelig og utvivlsom perioc. Reakt.; der kommer ingen Vægtstandsning.

6 Dage efter 1. Carotinindgift fotograferes R78 og dræbes derpaa.

Ved *Sektionen* paavises: Øjnene: meget kraftig perioc. Reakt., praktisk talt intet Sekret mere. Ganske lille Tungeabsces. Ernæringstilstand nogenlunde god. Iøvrigt intet abnormt.

R79 dræbes efter 4 Dages Forløb.

Sektion: Øjnene: tydelig perioc. Reakt., kun sparsomt Sekret i mediale Øjenkrog. Ernæringstilstand nogenlunde god. Iøvrigt intet abnormt.

R80 og R81 viser efter at de i henholdsvis 14 og 21 Dage har



Fig. 19. R81. Efter Indgift af 6 γ Carotin i 3 Dage. Ved Forsøgets Begyndelse X₁; nu periocular Reaktiøn og kun sparsomme Sekretrester om Øjet. (Smilgn. hermed Fig. 16.)

været paa Vitamin A-fri Kost, tydelige Tegn paa avitaminosis A. R80 X₁; R81 X₁ og begyndende Vægttab.

Der gives *Tillæg* af 6 γ Carotin dgl. pr. os i henholdsvis 3 og 7 Dage, og der indtræder herunder prompte Tegn paa Bedring af den avitaminotiske Proces.

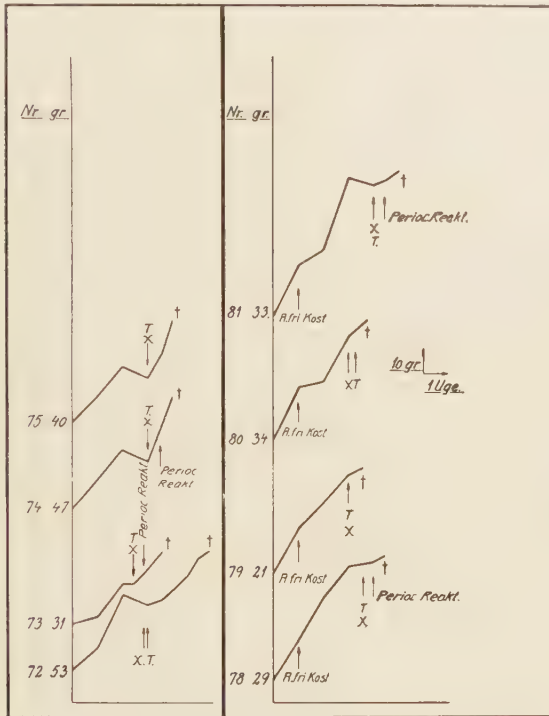
Efter 3 Dages Forløb viser begge Dyr tydelig perioc. Reakt. (R81 fotograferes).

Der kommer intet Vægttab hos R80, og hos R81 afløses Vægttabet af hurtig Vægtstigning.

Dyrene dræbes, og ved *Sektion* paavises:

R80: Øjnene: + perioc. Reakt.; kun ganske ringe Sekret i mediale Øjenkrog; ellers intet abnormt.

R81: Overordentlig kraftig perioc. Reakt., kun yderst sparsomt Sekret i Øjnene. Lille Tungeabsces. Iøvrigt intet abnormt.



Vægtkurver.

Forsøg 40.

Forsøg 41.

Oral Indgift af Tran. Oral Indgift af Carotin.

Uopererede Rotter paa Vitamin A fri Kost.

X = Xerophthalmi. T = Tillæg.

Det er saaledes ogsaa for Carotinets Vedkommende vist, at man, normal Resorption og Udnyttelse forudsat, i Løbet af den til Raadighed staaende Tid kan paavise sikre Tegn paa Bedring af Avitaminosen.

I de beskrevne Forsøgsrækker har jeg søgt at paavise den resorptive Virkning af Vitamin A, resp. Carotin hos Rotter med komplet Choledochusspærring ved at benytte de kliniske Symptomer, som Indikatorer paa Virkningen og har formentlig kunnet vise, at den resorptive Virkning af de anvendte Doser er kompromitteret.

Muligheden af ad anden Vej at kunne paavise, om der overhovedet kan foregaa en Resorption frembyder sig imidlertid, idet det har vist sig muligt at paavise Vitamin A Indholdet i Væv ad kemisk Vej.

En Række Undersøgere har fundet, at Organismens Vitamin A Depot ligger i Leveren (Shermann & Boynton 1925, Th. Moore 1931), og at Carotinet efter Resorptionen i Leveren omdannes til Vitamin A og aflejres som saadant (Th. Moore 1930 og 1931, Capper, McKibbin & Prentice 1931).

For begge Stoffers Vedkommende skulde det altsaa være muligt efter Resorptionen at paavise dem som Vitamin A i Leveren, forudsat at ikke hele den resorberede Mængde medgaar til at dække Organismens Vitamin A Behov, forudsat altsaa at der er Overskud af Vitamin A til Stede.

Hos alle Dyrene *R56—R69* incl. er derfor undersøgt for Vitamin A i Leveren med Moores Prøve, en Teknik, som er nærmere beskrevet i et tidligere Afsnit.

Prøven er i alle Tilfælde faldet negativ ud; det har ikke været muligt at paavise resorberet Vitamin A i Forsøgsdyrenes Levervæv.

Hos Dyrene *R72—R75* og *R78—81* incl. foretager man ligeledes Moores Prøve paa Levervævet.

Hos første Gruppe findes + Vitamin A hos *R72*, ÷ Vitamin A hos de øvrige Dyr.

Hos alle Dyrene i anden Gruppe findes ÷ Vitamin A i Leveren.

Til Trods for at alle disse Dyr klinisk har vist utvivlsomme Tegn paa, at Vitamin A og Carotin er resorberet, er det kun lykkedes at paavise det resorberede Vitamin hos 1 Dyr.

Aarsagen maa naturligt søges i, at alt det resorberede Vitamin A tjener til at dække Organismens øjeblikkelige Behov, der bliver intet at opmagasinere, et Forhold som er paavist af Th. Moore 1930.

En Forudsætning for at disse Betragtninger kan gøres gældende er, at Prøven falder positivt ud hos Dyr paa normal Avlsdyrkost, og at den falder negativt ud hos Dyrene, saa snart de viser sikre kliniske Tegn paa avitaminosis A.

Dette er undersøgt hos Dyrene R70, R71, R76, R77, R82 og R83.

R70, R71 og R83 er 4 Uger gamle sat paa Fødebl. 4; de forholder sig klinisk fuldstændig naturligt; Vægten stiger jævnt og normalt.

7 Uger gamle dræbes Dyrene. *Sektion* viser normale Forhold, og Leveren viser + Vitamin A ved Moores Prøve hos alle 3 Dyr.

R76 og R77 er 3 Maaneder gamle, har ligeledes været paa normal Avlsdyrkost, Fødebl. 4 og er trivedes fuldstændig normalt. *Sektion* viser normale Forhold, og Moores Prøve paa Leveren viser + Vitamin A i begge Tilfælde.

R82 er 4 Uger gammel sat paa Vitamin A-fri Kost (Fødebl. 11). 3 Uger efter er der utvivlsomme Tegn paa avitaminosis A (X_1 paa begge Øjne); ingen Vægtstandsning. Dyret dræbes. *Sektion*: Ingen andre Tegn paa avitaminosis A end det nævnte.

Moores Prøve viser $\div$ Vitamin A i Leveren.

Hos de undersøgte Dyr er dermed fundet + Vitamin A i Leveren, naar de har været ernæret med normal Avlsdyrkost, og $\div$ Vitamin A i Leveren ved begyndende, men klinisk sikker avitaminosis A.

Som Forholdene ligger ved disse Forsøg, maa Moores Prøve skønnes uegnet til Undersøgelse af, om Vitamin A — resp. Carotin-resorption har fundet Sted eller ej.

Naar Levetiden er saa kort, som den er, ved Operation paa avitaminotiske Dyr, og Vitamindoserne af en Størrelse som anvendt her, vil man, som det fremgaar af det foreliggende Forsøgsresultat, ingen sikre Oplysninger kunne faa.

Der er derfor ikke foretaget yderligere Undersøgelser med denne Metode.

Der er en anden Mulighed til Forklaring af den manglende Effekt i de forudgaaende Forsøg af det pr. os indgivne Vitamin A og Carotin, nemlig at den resorptive Virkning vel er kompromitteret, men ikke ophævet; hvis man blot indgiver tilstrækkelig store Doser,

er der en teoretisk Mulighed for at kunne spore Virkningen paa saavel Vægtkurve som Xerophthalmi.

I nedenstaaende Forsøg efter den kurative Metode stiger man derfor med Tran- og Carotindosis til $50 \times$ Enkeltdosis.

Forsøg 42.

6 Rotter (R342—R347 incl.) af samme Kuld, f. 23/3 1935, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødebl. 11.

R342 uopereret ÷ Kontrol. *Tillæg*: Jordnøddolie 0,1 ccm dgl. pr. os.

Forløbet er typisk for den A-avitaminotiske Rotte, der kommer Vægtstandsning — Vægttab, Udvikling af Xerophthalmi (X_3) paa begge Øjne, ÷ perioc. Reakt., stor Tungeabsces og 13 Dage efter 1. Tillæg indtræder mors.

R343 uopereret + Kontrol, til iagttagelse af det indgivne Vitamins Virkning.

Saa snart der er konstateret sikre Tegn paa Vitamin A Mangel (Fødebl. 11), gives *Tillæg*: Tran 50 eff. kur. Rotteenheder Vitamin A dgl. pr. os.

Der kommer prompte perioc. Reakt., og Vægten stiger jævnt. Øjnene renser sig; ved Forsøgets Afslutning er der Rest af Keratitis paa begge corneæ, men ellers intet Tegn paa den afløbne avitaminosis A.

De øvrige Dyr *opereres*
alle paa sædvanlig Maade, saa snart der er sikre Tegn paa avitaminosis A (X_1).

Fra Dagen efter Operationen gives *Tillæg* af Tran i samme Dosis som til R343.

Der ses ikke hos noget Dyr under Forløbet sikre Tegn paa re-sorptiv Virkning af Vitaminet. Der er tvivlsom perioc. Reakt. hos R344, R345 og R346, men noget saadant iagttages ikke hos R347.

Hos alle Dyr hastigt Vægttab, og Døden indtræder henholdsvis 12, 11, 14 og 7 Dage efter 1. Vitaminindgift.

Sektion: viser alle Dyr magre og icteriske.

R344 og R345: X_2 , tvivlsom perioc. Reakt.

R346 og R347: X_3 . Tvivlsom perioc. React. hos R346, men absolut intet hos R347, som beskrevet.

Iøvrigt intet abnormt. Operationsstedet som sædvanlig.

Der er saaledes ikke konstateret sikre Tegn paa resorptiv Virkning af den anvendte Dosis Vitamin A.

Forsøget gentages paa analog Maade med Carotin.

Forsøg 43.

7 Rotter (R348—R354 incl.) af samme Kuld, f. 25¹/₃ 1935, sættes 4 Uger gamle paa Fødebl. 11.

R348 uopereret ÷ Kontrol. Tillæg og Forløb ganske som hos ÷ Kontrollen i Forsøg 42.

Sektionen: X₂ paa begge Øjne, ÷ perioc. Reakt. Ellers intet abnormt; Dyret er magert og forpjusket.

R349 uopereret + Kontrol. *Tillæg:* Carotin 100 γ = 50 eff. kur. Rotteenheder dgl. pr. os, givet saa snart Dyret viser Xerophthalmi (X₁). Forløb og Reaktionsmaade ganske som R343 i Forsøg 42, blot viser *Sektion* overhovedet intet abnormt.

De øvrige Dyr *opereres*
paa vanlig Vis, saa snart der er sikre Tegn paa avitaminosis A (X₀ X₁).

Fra Dagen efter Operationen *Tillæg* af Carotin i samme Dosis som til R349.

Heller ikke i dette Forsøg ses nogen som helst Virkning af det tilførte Stof.

I alle Tilfælde hurtigt Vægttab, alle Symptomer progredierer hastigt, ÷ Reakt., og mors indtræder henholdsvis 9, 10, 8, 12 og 10 Dage efter 1. Carotinindgift.

Sektion: R350 viser X₂, alle de øvrige Dyr X₃; ÷ perioc. Reakt. Alle er magre og forpjuskede, men iøvrigt ses ikke andre Tegn paa avitaminosis A end Xerophthalmien.

Der er saaledes *ikke ved denne Metode konstateret resorptiv Virkning af Vitamin A eller Carotin i Doser paa indtil 50 Enheder dgl. indgivet pr. os.*

Parenteral Administrering af Vitamin A og Carotin.

Da man ikke har set resorptiv Virkning af Vitamin A og Carotin indgivet pr. os i Doser paa indtil 50 Enheder dgl., bliver Spørgsmaalet: skyldes denne formentlig mangelfulde Udnyttelse af de paagældende Stoffer en nedsat Tarmresorption, eller er det Udtryk for en dybere liggende Forstyrrelse i det intermediære Stofskifte?

For at belyse dette udføres nedenstaaende Forsøg.

Forsøg 44.

12 Rotter (R361—372 incl.) sættes i Forsøg 4 Uger gamle paa Fødebl. 11.

Materialet deles i 2 Grupper:

I. R361—R366 incl. alle af samme Kuld, f. 5/4 1935.

II. R367—R372 incl. alle af samme Kuld, f. 5/4 1935.

I. R362 uopereret ÷ Kontrol, som efter at der er optraadt sikre Tegn paa avitaminosis A (X_0), har faaet *Tillæg* af Jordnøddolie, 0,1 ccm dgl. subcut.

Forløbet er typisk for den A-avitaminotiske Rotte. Der kommer hastigt tiltagende Xerophthalmi, Vægtstandsning—Vægttab, og Døden indtræder 13 Dage efter 1. *Tillæg*.

Sektion: viser et yderst magert og elendigt Dyr med næsten tolt Svind af Fedtvævet. Øjnene: Panophthalmia duplex. + Tungeabsces, iøvrigt intet abnormt.

R361 uopereret + Kontrol. Efter sikre Tegn paa avitaminosis A (X_0) gives *Tillæg* af Tran 50 eff. kur. Rotteenheder subcut. dgl. (Vitamin A) = 0,1 ccm af Tranopløsningen.

Der kommer prompte Reaktion med jævn Vægtstigning. Øjnene renser sig. Dyret trives normalt, og ved *Sektion* ved Forsøgets Slutning findes intet abnormt. Olien resorberet.

Dette viser Forløbet ved Indgift af Vitamin A i den nævnte Dosis til et uopereret, ikke icterisk Dyr.

De øvrige Dyr

opereres

paa sædvanlig Maade, saasnaar der er sikre Tegn paa Avitaminosen (X_0 — X_1), og fra Dagen efter Operationen gives Tran subcut. dgl. i samme Dosis som til +Kontroldyret.

Under Iagttagelsen af det videre Forløb fremkommer der hos alle Dyr en vis Reaktion paa det indgivne Vitamin A.

R364 viser til at begynde med fremadskridende Xerophthalmi, men efter 4—5 Dages Forløb indtræder den perioc. Reakt., og Øjnene renser sig.

Ved *Sektion* finder man kun ubetydeligt Sekret i mediale Øjenkrog, + perioc. Reakt. og iøvrigt ingen andre Tegn paa Vitamin A Mangel. Olien resorberet.

Denne utvivlsomme Virkning af Vitaminet er imidlertid ikke tilstrækkelig til at give Vægtstigning efter det postoperative Vægttab, der fortsætter ret uforandret, til Døden indtræder 10 Dage efter 1. Tillæg.

R363 reagerer paa ganske tilsvarende Maade.

Ogsaa hos de to sidste Dyr, R365 og R 366 finder man utvivlsom resorptiv Virkning af Vitaminet.

I begge Tilfælde renser Øjnene sig, og det postoperative Vægttab ophører, men afløses dog ikke af en Vægtstigning, men derimod af Vægtkonstans i nogle Dage.

Døden indtræder 12, resp. 10 Dage efter 1. Tillæg, og *Sektion* viser hos R365 yderst sparsom Rest af Xerophthalmi (Sekret i mediale Øjenkrog), hos R366 naturlige Forhold for Øjnenes Vedkommende. Iøvrigt intet abnormt. Olien praktisk talt resorberet i begge Tilfælde.

II. R368 uopereret ÷ Kontrol, som i enhver Henseende nøje følger R362.

R367 uopereret + Kontrol, som i sin Reaktionsmaade overfor Carotin 100 γ = 50 eff. kur. Rotteenheder subcut. dgl., forholder sig ganske som R361.

Der kommer prompte Vægtstigning, Øjnene renser sig smukt, og *Sektion* ved Forsøgets Afslutning viser intet abnormt.

De øvrige Dyr *opereres*
paa sædvanlig Maade, saa snart der er konstateret Tegn paa avitaminosis A, og fra Dagen efter Operationen gives til alle Dyr Carotin i samme Dosis som til R367.

I alle Tilfælde ser man god Virkning heraf. Øjnene renser sig, saaledes at der ved *Sektionen* praktisk talt ikke er Xerophthalmi mere.

Hos R372, der har mest, ses saaledes kun yderst sparsomt Sekret i mediale Øjenkrog. Hos dette Dyr findes ogsaa en lille Rest efter Tungeabsces, utvivlsomt i Resorption.

Carotinet er i alle Tilfælde praktisk talt resorberet.

Om nogen sikker Vægtstigning hos Dyrene bliver der ikke Tale; en ringe Tendens hertil, men kun forbigaaende, viser sig hos R371. Vægttabet fortsætter hos de øvrige Dyr, til Døden indtræder henholdsvis 9, 12, 9 og 16 Dage efter 1. Tillæg.

Resorptionen fra det subcut. Væv og Udnyttelsen af det tilførte Vitamin A og Carotin forløber saaledes ikke parallelt med de tilsvarende Fænomener hos uopererede Kontrol dyr, men der er dog konstateret en sikker og utvivlsom Virkning i den til Raadighed staaende Tid.

Naar noget saadant ikke har kunnet konstateres efter Anvendelse af Tran og Carotin indgivet pr. os i de tidligere Forsøg, *maa Aarsagen ligge i en nedsat Tarmresorption hos Dyr med Choledochus-spærring.*

Man kan dog stadig ikke ved denne Metode borteliminere det, der er Undersøgelsens uhyre vanskelige Punkt, nemlig den korte Levetid, som staar til Raadighed hos Operationsdyrene.

Det vil derfor være af Værdi at søge andre Veje og Metoder til yderligere Belysning af det foreliggende Problem.

c) Kolpokeratose paa Fødeblanding 4 ved Occlusionsicterus.

Hovedfænomenet i de patologiske Forandringer hos Rotter paa Vitamin A-fri Kost er en Vækststandsning.

Dette giver sig Udtryk i de forskellige kliniske avitaminosis A Symptomer, der i Virkeligheden alle maa ses under denne Synsvinkel.

Det patologisk-anatomiske Substrat for disse Symptomer er en Keratinisering af de overfladiske Epithelceller i mucosa i en Række forskellige Organer, særlig visse Kirtlers Udførselskanaler.

Mori er den første, som i to Arbejder fra 1922 gør opmærksom paa dette Forhold for corneæ, Spytkirtlers og Respirationsvejenes Vedkommende. Wolbach & Howe har 1925 bekræftet disse Iagt-

tagelser og udvidet Forholdet til at gælde ogsaa Tunge, pharynx, Pancreas, Blæren, Ureter, pelvis renis, uterus, tubæ, epididymes, prostata og vesiculæ seminales, samt thymus.

Forandringen er en for avitaminosis A karakteristisk Læsion.

Freudenthal har herhjemme gjort lignende Iagttagelser (1927).

Evans & Bishop (1922) fandt lignende Forhold i vagina hos Rotter paa suboptimal Vitamin A Dosis, d. v. s. en Dosis, som dog tillod fortsat Vækst og forhindrede Xerophthalmien i at indtræde. De fandt en langvarig Keratose af Cellerne i Vaginalslimhinden hos 100 % af Forsøgsdyrene.

Da keratiniserede Celler i Vaginalsekretet er det karakteristiske Kendetegn paa oestrus hos Rotten, tydede de det fundne som et Tegn paa forlænget oestrus-Periode (noget som ogsaa kan optræde, naar Ovarialfolliklerne udvikles, men ikke rumperer — dette er dog et yderst sjældent Fænomen).

Keratiniseringen svandt igen efter Tillæg af smaa Mængder Smørfedt.

Gennemsnitsvarigheden af Vaginalcyklus er 5,4 Dage, og første oestrus indtræder tidligst 32 Levedag, og hyppigst 32—55 Levedag (hos ca. 80 % af 570 Dyr).

Der er rejst Indvendinger mod at betragte dette Fænomen som et særlig godt diagnostisk Symptom paa avitaminosis A (Coward og Coward, Morgan & Dyer 1929—1930), idet Forholdet vel kan bekræftes hos en Del unge Rotter, men ikke er konstant, og endvidere aabner vagina sig undertiden først, efter at de øvrige Symptomer paa Vitamin A Mangel er udviklet; derved vanskeliggøres selvsagt Brugen af dette ellers tidlige Diagnosticum.

Ikke desto mindre har Hohlweg & Dohrn 1930 foreslaaet at bruge Kolpokeratosen som Testmetode ved Vitamin A Bestemmelser udfra den Tankegang, at det ikke drejer sig om en forlænget oestrus, som angivet af Evans & Bishop, da Fænomenet kan indtræde hos Kastrater, men derimod er en specifik Vitamin A Mangel Læsion, som Cellekeratiniseringen i de øvrige Organer.

I Løbet af 24—72 Timer kan Kolpokeratosen bringes til at svinde ved Indgift af Vitamin A og kun paa denne Maade.

Aberle (1933) og Mason & Ellison (1934) har bekræftet de beskrevne Iagttagelser, og de sidste Forff. angiver, at Kolpokera-

tosemetoden er mere følsom og mindre variabel end Xerophthalmi som Indikator; den indtræder ca. 15 Dage før Xerophthalmien og kan bringes til at svinde før denne.

Aberle fandt konstant Kolpokeratose i 100 % ved Fodring af Rotter med Vitamin A-fri Kost og kalder Reaktionen »— — the most delicate indication of avitaminosis of A«.

Efter det udviklede maa vi antage, at Kolpokeratosen — med det omtalte Forbehold — er et Udtryk for det første Stadium i A avitaminosens Klinik hos Forsøgsdyrene. Metoden er fintmærkende, kommer og svinder før de klassiske Symptomer.

For det foreliggende skulde den altsaa antages at besidde vigtige Egenskaber, og man maa a priori vente at kunne faa god Nytte af den ved disse Forsøg, hvor Dyrenes Levetid efter Operationen er saa generende kort, hvor det med andre Ord gælder om at vinde saa megen Tid som muligt til selve Forsøget.

Det har som nævnt ikke hidtil været muligt at paavise kliniske Tegn til avitaminosis A hos opererede Dyr paa Fødeblanding 4, men med denne fintmærkende Prøve som Indikator udfører man nu nedenstaaende Forsøg.

Forsøg 45.

5 Rotter, R197—R201 incl., af samme Kuld, f. 2¹/₁₁ 1934, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødebl. 4.

R198—R201

opereres

paa vanlig Vis en Uge efter.

R197 er uopereret Kontrolldyr. Dyret viser under hele Forsøgsperioden normal, regelmæssig Vaginalcyklus.

R198 naar ikke i Forsøgsperioden at faa konstant Kolpokeratose; den dør 16 Dage efter Operationen.

R199—R201, som indtil 13 Dage efter Operationen, viser fuldstændig normal Vaginalcyklus, d. v. s. at Oestrusperioden ikke varer over 3 Døgn og oftest kun tager 1—2 Døgn, og at hele Cyklus er tilendebragt paa gnsrl. 5 Døgn, giver fra dette Tidspunkt konstant Kolpokeratose i henholdsvis 11, 10 og 15 Dage, d. v. s. indtil Dødens Indtræden.

De udvikler sig iøvrigt normalt og adskiller sig paa intet Punkt fra de tidligere beskrevne opererede Dyr paa Fødebl. 4.

Klinisk findes intet Tegn paa avitaminosis A udover Kolpokeratosen, og ved *Sektion* findes intet som iøvrigt kan forklare Kolpokeratosens Indtræden.

Man maa derfor antage, at Kolpokeratosen er et Vitamin A Mangel Symptom, der sandsynligvis fremkommer derved, at Dyret ikke er i Stand til at udnytte hele den Mængde Vitamin A, som findes i Kosten, men dog saa meget, at de øvrige Symptomer paa Avitaminosen ikke udvikler sig.

For at sikre sig, at det ikke drejer sig om en Tilfældighed, gentages Forsøget paa følgende Maade:

Forsøg 46.

15 Rotter (R285—R296 incl. og R301—R303 incl.), alle lige gamle af 4 Kuld, sættes i Forsøg paa Fødebl. 4.

Vaginalskrab viser hos alle Dyr normal Cyklus.

R285 uopereret Kontrolldyr, som i hele Forsøgsperioden fortsætter paa Fødebl. 4. Dyrets Vaginalcyklus holder sig ganske normal, Vægtkurven er jævnt stigende og klinisk ses intet abnormt.

R286 og R287 er ligeledes uopererede Kontrolldyr, som efter at have vist normal Vaginalcyklus i 11 Dage, sættes paa Vitamin A-fri Kost (Fødebl. 11), for at man kan kontrollere, hvornaar Kolpokeratosen indtræder, naar Dyrene intet Vitamin A Tillæg faar, og hvorledes Kolpokeratosens Forløb er under disse Forhold til Sammenligning med Forholdene hos Resten af Dyrene, som opereres.

Tidspunktet, paa hvilket man giver Fødebl. 11, er bestemt af Operationsdagen for de øvrige Dyr, idet Fødebl. 11 gives fra Dagen efter Operationstidspunktet. altsaa fra det Øjeblik, da Galdemanglen kan antages at begynde at virke hos de opererede Dyr.

Man ser nu, at disse to Dyr udvikler en typisk avitaminosis A med dennes Hovedsymptomer, Vægtstandsning — Vægttab og efter henholdsvis 16 og 22 Dage Xerophthalmi.

Den normale Vaginalcyklus standser, og der udvikler sig en konstant Kolpokeratose allerede efter henholdsvis 6 og 4 Dage; efter yderligere 24 resp. 26 Dage afsluttes Forsøget, uden at der er indtraadt Forandringer i Kolpokeratosen.

De øvrige Dyr *opereres*
 efter at de i 10 Dage har vist normal Vaginalcyklus, og de fortsætter ogsaa efter Operationen paa Fødebl. 4.

R292 udgaar af Materialet, da den dør, inden det egentlige Forsøg er begyndt.

Hos alle de øvrige Dyr udvikler der sig en konstant Kolpokeratose, der fortsætter uforandret til Dødens Indtræden ganske som i Forsøg 45.

Kolpokeratosen udvikler sig først hos R291, nemlig paa 4. Dag efter Operationen, og sidst hos R288, nemlig paa 13. Dag efter Operationen. Tidspunkterne ligger for de øvrige Dyr fordelt her imellem og flest (6) paa 8.—9. Dag efter Operationen.

Det postoperative Forløb er som sædvanligt hos Dyr paa Fødebl. 4; der udvikler sig ikke andre Tegn paa avitaminosis A, og *Sektionerne* giver ingen makroskopisk anatomisk Forklaring paa Kolpokeratosens Indtræden.

Den postoperative Levetid var henholdsvis 26, 31, 18, 32, 26, 29, 26, 27, 28, 27, 26 Dage.

Sammenligner man Operationsdyrene og Kontrolldyrene paa Fødebl. 11, bliver Forholdet dette, at der i begge Grupper indtræder konstant Kolpokeratose, hos Operationsdyrene til Trods for, at de faar et sufficient Tillæg af Vitamin A i Kosten, hos Kontrolldyrene fordi de intet Vitamin A Tillæg faar.

Tidspunktet for Kolpokeratosens Indtræden falder lidt senere hos Operationsdyrene end hos Kontrollerne, men dette er uden afgørende Betydning.

Operationsdyrene udvikler ikke andre Symptomer paa avitaminosis A end Kolpokeratosen; Kontrolldyrene udvikler i samme Tidsrum tillige de klassiske Symptomer paa denne Avitaminose.

Forsøget maa saaledes siges at underbygge den efter forrige Eksperiment givne Forklaring.

Resultatet modsiger paa afgørende Maade Schmidt & Schmidt's Angivelser af, at Occlusionsicterus alene aldrig giver Kolpokeratose.

Naar disse Forff. ikke har fundet Kolpokeratose, beror det sandsynligvis paa, at deres Dyr har haft saa store Vitamindepoter, at de ikke er blevet opbrugt i Forsøgsperioden.

Oral Administrering af Vitamin A og Carotin.

Vi har i forrige Afsnit set, at opererede Dyr med Occlusions-icterus — Galdemangel i Tarmen — paa Fødebl. 4 sandsynligvis udvikler en vis Grad af avitaminosis A, hvilket giver sig Udtryk i en konstant Kolpokeratose med Ophør af den normale Vaginalcyklus en vis Tid efter Operationen og kun giver sig til Kende ved dette Symptom.

Men derved er Vejen aaben for et nærmere Studium af A Vitaminets, resp. Carotinets, Resorptionsforhold ved oral og parenteral Indgift af disse Stoffer, idet man kan bruge Kolpokeratosens Tilstedeværelse som Indikator paa Vitaminpræparaternes Virkning.

Det drejer sig nemlig her ikke om en egentlig kvantitativ Vitaminbestemmelse, hvortil Metoden maaske daarligere vil kunne bruges, men derimod blot om Bestemmelse af, hvorvidt Vitaminresorption og -udnyttelse har fundet Sted eller ej.

Hvis man paa en Række Rotter paa Fødebl. 4 med normal Vaginalcyklus ved at udelukke Galden fra Tarmen, fremkalder en konstant Kolpokeratose og derpaa ved Indgift af Vitamin A i stigende Doser er i Stand til at hæve Kolpokeratosan og bringe Vaginalcyklus i Gang paany, maa man faa en Bekræftelse paa den fremsatte Forklaring paa Kolpokeratosan som Vitamin A Mangel Symptom og samtidig en vis Oplysning om Resorption og Udnyttelse af Vitaminet.

Forsøg 47.

8 Rotter (R383—R392 incl.) af 3 Kuld, men alle født 16⁴/₄ 1935, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødebl. 4.

Saa snart Vagina er aaben, begynder man dgl. Vaginalskrab til Bestemmelse af Cyklus, som hos alle Dyr viser sig at være ganske normal.

R383 uopereret ÷ Kontrol. Tillæg: 0,1 ccm Jordnødotie dgl. pr os. Under hele Forløbet ses naturlig Udvikling og normal Vaginalcyklus.

R384 uopereret + Kontrol. Tillæg: Tran 1 eff. kur. Rotteenhed Vitamin A dgl. pr. os = 0,1 cm³ af Opløsningen.

Tillæget gives, efter at Dyret er sat paa Fødebl. 11 (samme Dag, som de øvrige Dyr opereres), og paa denne Kost har udviklet konstant Kolpokeratose, hvilket sker i Løbet af 12 Dage.

R385—R392 incl. opereres
paa vanlig Vis, efter at de i 9 Dage har vist normal Vaginalcyklus, og fortsætter efter Operationen paa Fødebl. 4.

De udvikler alle konstant Kolpokeratose efter henholdsvis 15, 13, 13, 7, 15, 16, 15, 15 Dage (gnstl. 13,6 Dage), altsaa Tal, der ganske svarer til Kontrolldyrets (R384).

Efter at Kolpokeratosen er sikker, gives følgende *Tillæg*:

R385—R386:	Tran	1 eff. kur.	Enhed	Vitamin A.	dgl.	pr	os
R387—R388:	»	3	»	»	»	»	»
R389—R390:	»	50	»	»	»	»	»
R391—R392:	»	100	»	»	»	»	»

Ved fortsat Iagttagelse af Dyrene viser det sig, at *R384* (+Kontrol) efter forbigaaende Vægttab stiger i Vægt og udvikles normalt. Der opstaar intet af de klassiske Symptomer paa avitaminosis A.

Efter 5 Dages Indgift af Tran i den nævnte Dosis svinder Kolpokeratosen, der optræder første Gang dioestrus, og Vaginalcyklus er fra dette Øjeblik atter normal, d. v. s., at den paagældende Dosis Vitamin A (1 eff. kur. Enhed) er fuldt tilstrækkelig til at helbrede Kolpokeratosen og virke profylaktisk paa de øvrige Symptomers Indtræden.

R385 og *R386*, som faar samme Dosis Tran, udvikler ganske vist ikke andre Symptomer paa Vitamin A Mangel end Kolpokeratose, men dette er ikke af Betydning her, da intet opereret Dyr paa Fødeblanding 4, som beskrevet, frembyder disse Symptomer.

Men hvad der er af Betydning er, at deres Kolpokeratose ikke svinder i Forsøgsperioden, d. v. s. indtil Dødens Indtræden, henholdsvis 16 og 17 Dage efter 1. Tillæg, og 33 Dage efter Operationen.

R387 og *R388* gaar det paa nøjagtig samme Maade. Der ses ingen Effekt af det tilførte Vitamin A til Trods for, at Dosis er 3 Gange saa stor. Kolpokeratosen holder sig konstant til Dødens Indtræden, henholdsvis 16 og 17 Dage efter 1. Tillæg og 32, resp. 33, Dage efter Operationen.

Disse Dyr optræder altsaa som en Slags ÷Kontroller i Forsøget.

Forholdet ændrer sig imidlertid, naar vi kommer til de to næste Dyr, som har faaet 50 eff. kur. Enheder Vitamin A dgl. pr os.

R389 viser efter 4 Dages Tillæg første Gang dioestrus og dette gentager sig yderligere 2 Dage i Træk, derpaa indtræder paa ny Kolpokeratose, som holder sig konstant til Dødens Indtræden 10 Dage senere, d. v. s. 17 Dage efter 1. Tillæg og 33 Dage efter Operationen.

Der synes altsaa at være konstateret en vis Effekt af Vitamin A Indgiften, men den slaar ikke rigtig igennem, og til normal Vaginalcyklus kommer det ikke.

R390 viser efter 6 Dages Tillæg første Gang dioestrus i Vaginalskrabet, og derpaa optræder der fuldstændig normal Vaginalcyklus paa ny som før Operationen, og disse normale Forhold fortsætter til Dødens Indtræden 12 Dage senere, 17 Dage efter 1. Tillæg og 33 Dage efter Operationen.

Her konstaterer man altsaa en utvivlsom og smuk Effekt af det indgivne Vitamin A.

Virkningen bliver endnu tydeligere, naar vi vender os til de to sidste Dyr, som har faaet den dobbelte Dosis (100 eff. kur. Enheder Vitamin A dgl. pr os).

R391 og R392 viser begge første Gang dioestrus i Vaginalskrabet 6 Dage efter 1. Tillæg, og fuldstændig normal Vaginalcyklus afløser nu den tidligere Kolpokeratose og fortsætter indtil Dødens Indtræden, henholdsvis 11 og 12 Dage senere, 17 Dage, resp. 16 Dage, efter 1. Tillæg, og 33, resp. 32, Dage efter Operationen.

Sektion af Dyrene viser intet af Interesse for det foreliggende. Hos intet Dyr ses de klassiske Vitamin A Mangel Symptomer.

1) Forsøget viser altsaa for det første, at *Forklaringen paa Kolpokeratose ved Fødebl. 4 + Operation (Icterus, Galdemangel i Tarmen) som Vitamin A Mangel Symptom er rigtig*, idet Keratosen kan hæves ved passende Indgift af Vitamin A.

2) For det andet ses det, at *Udnyttelsen af Vitamin A indgivet pr os under de givne Omstændigheder (Icterus, Galdemangel i Tarmen) er daarligere end normalt*.

3) For det tredje faar vi et Fingerpeg i Retning af, *hvor daarlig Udnyttelsen er*, udtrykt ved Størrelsen af den indgivne Vitamin A Dosis, idet den effektive Dosis synes at være 50 Gange saa stor som

normalt, (idet vi dog her erindrer det yderligere Tillæg af Vitamin A, som findes i Kosten).

Hvor vidt den mangelfulde Udnyttelse af Vitamin A skyldes ned-sat Resorption fra Tarmkanalen, oplyser Forsøget ikke.

Man gentager Forsøget paa ganske analog Maade med Carotin.

Forsøg 48.

10 Rotter (R393—R402 incl.) af forskellige Kuld, men alle lige gamle, f. 24/4 1935, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødebl. 4.

R393 uopereret ÷ Kontrol. *Tillæg* 0,1 ccm Jordnøolie dgl pr os. Dyret udvikler sig under hele Forsøgsperioden normalt og viser normal Vaginalcyklus.

R394 uopereret + Kontrol. Efter at Dyret har vist sikker normal Vaginalcyklus, sættes den paa Fødebl. 11 (Vitamin A-fri Kost), Dagen efter at de øvrige Dyr er blevet opereret. 17 Dage efter udvikler den konstante Kolpokeratose sig, og der gives, efter at Keratosen er sikker, *Tillæg* af Carotin 2 γ dgl. pr os = 1 eff. kur. Rotteenhed.

R395—R402 incl. *opereres*
paa vanlig Vis, efter at de i 10 Dage har vist normal Vaginalcyklus; de fortsætter efter Operationen paa Fødebl. 4.

Ikke alle Dyrene udvikler den ventede konstante Kolpokeratose. R396 viser ganske normal Vaginalcyklus i hele Perioden, indtil den dræbes 38 Dage efter Operationen.

Sektion viser intet, som kan forklare dette Forhold. Dyret er icterisk, og der er ikke gendannet en Forbindelse mellem den dilaterede Choledochus og Tarmen.

Man maa vel antage, at dens Vitamindepot i Leveren har været for stort til at tømmes, saaledes at dens exogene Vitaminbehov har været mindre end normalt.

R401 viser ligeledes i hele Perioden normal Vaginalcyklus; den dræbes 38 Dage efter Operationen. De sidste ca. 3 Uger var Icterus aftagende og til Slut helt svundet, og *Sektion* viste ingen Icterus. Choledochus slap, adhærerende fast til doudenum. Ved Opklipping af Duodenalvæggen og Tryk paa Choledochus ses Galden strømmende frit ned i Tarmen.

Vi har altsaa her en god Forklaring paa, at Kolpokeratosen ikke er indtraadt. Udnyttelsen af det i Føden værende Vitamin A har ikke været kompromitteret.

Tilfældet viser, at Operationen som saadan ikke fremkalder Kolpokeratose.

De øvrige Dyr udvikler alle konstant Kolpokeratose efter henholdsvis 18, 20, 20, 20, 21, 18 Dage, Tal, som svarer til den Tid, det tager Kontrolldyret (R394) at komme i konstant Kolpokeratose.

Efter at Keratosen er sikker (6—10 Dage) gives følgende *Tillæg*:

R395	:	Carotin	2 γ	=	1 eff. Enh. dgl. pr os.	
R397—R398:	»		6 γ	=	3	»
R399—R400:	»		100 γ	=	50	»
R402	:	»	200 γ	=	100	»

Den fortsatte Iagttagelse af Dyrene viser følgende Forhold:

R394 (+Kontrol) viser jævn og stadig omend ikke særlig stor Vægtstigning. Der udvikles intet af de klassiske Symptomer paa avitaminosis A.

Efter 10 Dages Tillæg i omtalte Dosis optræder første Gang dioestrus i Vaginalskrabet, og derefter er Cyklus normal, til Dyret dræbes 21 Dage efter 1. Tillæg.

Det vil altsaa sige, at det paagældende Tillæg 2 γ Carotin dgl. pr os) er fuldt tilstrækkelig til at helbrede Kolpokeratosen og virke profylaktisk paa de øvrige Vitamin A Mangel Symptomer.

R395, som faar samme Carotindosis, viser stadig konstant Kolpokeratose indtil Dødens Indtræden 21 Dage efter 1. Tillæg og 44 Dage efter Operationen. Der udvikles ingen andre Symptomer paa avitaminosis A.

R397—R398 gaar det paa ganske samme Maade; de viser fortsat konstant Kolpokeratose, til Døden indtræder, henholdsvis 18 og 17 Dage efter 1. Tillæg, 41 resp. 40 Dage efter Operationen, til Trods for, at Dosis er 3 Gange saa stor. Ingen andre Vitamin A Mangel Symptomer.

I intet af disse Tilfælde har vi saaledes set Virkning af det indgivne Carotin.

Gør vi imidlertid Dosis 50 Gange saa stor som Kontrolldyrets, nemlig 100 γ Carotin dgl. pr os som hos de to næste Dyr, ændres Forholdet ganske.

R399—R400 viser begge Helbredelse af Kolpokeratosen. Dioestrus optræder hos begge Dyr første Gang efter 10 Dages Indgift af Carotin, og derpaa er Vaginalcyklus normal, til Døden indtræder 21 resp. 19 Dage efter 1. Tillæg, 44 resp. 42 Dage efter Operationen. Dyrene udvikler ingen andre Symptomer paa Vitamin A Mangel.

Vi staar altsaa her overfor en utvivlsom Virkning af det indgivne Carotin, noget som yderligere ses ved Betragtning af det sidste Dyr (R402).

R402 viser ligeledes Helbredelse af Kolpokeratosen, idet der første Gang optræder dioestrus 10 Dage efter 1. Tillæg, og derpaa er Vaginalcyklus normal, til Døden indtræder 18 Dage efter 1. Tillæg og 41 Dage efter Operationen.

Dette Dyr udvikler lige saa lidt som de foregaaende andre Vitamin A Mangel Symptomer.

Forsøget giver yderligere Støtte for den tidligere fremsatte Anskuelse om Aarsagen til Kolpokeratosen, og det viser, at Carotinets Udnyttelse, lige saa vel som A Vitaminets, er kompromitteret ved Icterus — Galdemangel i Tarmen.

Men paa den anden Side er Leverens Funktion, Omdannelsen af Carotin til Vitamin A, bevaret under de givne Forsøgsbetingelser i Modsætning til Greaves & Schmidt's Angivelser.

Det Udtryk, vi faar for den nedsatte Udnyttelse, ligger ved samme Størrelsesorden som for A Vitaminets Vedkommende, nemlig 50 Gange den effektive Dosis under normale Forhold, idet vi dog ogsaa her erindrer det Tillæg af Vitamin A, som yderligere findes i Kosten.

Parenteral Administrering af Vitamin A og Carotin.

Vi har i de forudgaaende Forsøgsrækker faaet Oplysning om, at Udnyttelsen af Vitamin A og Carotin, indgivet pr os, er nedsat ved Choledochusspærring; men Forsøgene oplyser ikke, om dette er Udtryk for en nedsat Resorptionsevne i Tarmkanalen, eller om Forstyrrelsen ligger i det intermediære Stofskifte, eventuelt i begge disse Forhold.

Hvis man ved parenteral Indgift af Vitamin A resp. Carotin i de smaa Doser, som i de tidligere Forsøgsrækker har vist sig uvirk-somme, kan faa samme Udnyttelse som hos uopererede Kontrol-dyr, maa Aarsagen til det iagttagne Forhold ligge i nedsat Resorptions-evne i Tarmkanalen.

Forsøg 49.

11 Rotter (R426—R436 incl.) af forskellige Kuld, men alle lige gamle (med Undtagelse af R436, som er 10 Dage ældre end de øvrige), sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødebl. 4.

R426 uopereret ÷ Kontrol. *Tillæg:* Jordnøddolie $\frac{1}{10}$ ccm dgl. subcut. Dyret viser fuldstændig normal Udvikling i enhver Hen-seende under hele Forsøgsperioden og har naturlig Vaginalcyklus.

R427—R428 uopererede + Kontroller. Efter at sikker normal Vaginalcyklus er konstateret, sættes Dyrene paa Fødebl. 11 (Vita-min A-fri Kost) samme Dag, som de øvrige Dyr opereres.

Efter 7 resp. 9 Dages Forløb indtræder den konstante Kolpo-keratose, og efter at denne er sikker (10 Dage) gives følgende *Tillæg*:

R427: Tran 1 eff. Enhed Vit. A dgl. subcut.

R428: Carotin 2 $\gamma = 1$ eff. Enhed dgl. subcut.

Efter 10 resp. 9 Dage indtræder nu første Gang dioestrus, og derpaa er Vaginalcyklus normal indtil Forsøgets Afslutning 29 resp. 19 Dage efter 1. *Tillæg*.

Sektion intet abnormt.

De øvrige Dyr

opereres

alle paa vanlig Vis, efter at de i 10 Dage har vist normal Vaginal-cyklus.

2 Dyr (R433 og R436) naar ikke i Løbet af Forsøgsperioden at faa konstant Kolpokeratose.

Hos de øvrige indtræder Kolpokeratosen efter henholdsvis 9, 10, 10, 10, 11 og 12 Dage, og saa snart denne er sikker (7—9 Dage) gives følgende *Tillæg*:

R429—R430: Tran 1 eff. Enhed Vitamin A dgl. subcut.

R431 : » 3 » » » » »

R432 : Carotin 2 $\gamma = 1$ eff. Enhed dgl. subcut.

R434—R435: » 6 $\gamma = 3$ » » » »

Den fortsatte Iagttagelse af Vaginalskrabet viser nu:

R435 giver som eneste Dyr overhovedet ingen Reaktion. Kolpo-keratosen holder sig uforandret til Døden indtræder 13 Dage efter 1. Tillæg, 29 Dage efter Operationen.

Sektion viser, at Carotinet kun daarligt er blevet resorberet fra det subcutane Væv. Iøvrigt intet abnormt.

Hos de øvrige opererede Dyr kommer der derimod Reaktion paa det indgivne Stof, idet dioestrus første Gang indtræder henholdsvis 17, 11, 12, 6 og 18 Dage efter 1. Tillæg, lidt varierende Tal, men i Middel svarende godt til Kontrolldyrenes.

Fra dette Tidspunkt er Vaginalcyklus hos alle Dyr fuldstændig normal, til Døden indtræder 28, 19, 28, 16 og 27 Dage efter 1. Tillæg, 43, 33, 43, 31 og 42 Dage efter Operationen.

Sektion viste Tranresorptionen fra Injectionsstedet i det store og hele fuldstændig, hvorimod Carotinresorptionen var mindre tilfredsstillende, men altsaa dog tilstrækkelig til at give Virkning.

Iøvrigt intet abnormt.

Vi har med disse Doser af saavel Tran som Carotin, der i de tidligere Forsøg ved oral Indgift viste sig uvirksomme, faaet Virkning ved at indføre dem parenteralt.

Sammenligner vi Operationsdyr og uopererede +Kontroller, maa Virkningen af Stofferne hos de første i Virkeligheden siges at være normal.

Naar Greaves & Schmidt ingen Reaktion fandt, efter parenteral Tilførsel, maa det formentlig bero paa en mangelfuld Resorption fra Bindevævet.

Den i de tidligere Forsøg paaviste mangelfulde Udnyttelse af Vitamin A og Carotin skyldes nedsat Resorption fra Tarmkanalen.

Det er altsaa ved Hjælp af denne Metode lykkedes at vise, at selvom Rotter med Occlusionsicterus paa Fødblanding 4 ikke udvikler de klassiske Symptomer paa avitaminosis A, befinder de sig dog i en Tilstand af relativ Vitamin A Mangel.

Sammenholder vi dette med det Forhold, at alle Dyr med Occlusionsicterus paa McCollums rachitogene Kost viste utvivlsomme Tegn paa Vitamin A Mangel, maa vi sige, at Schmidt & Schmidt's Angivelser af, at A-Vitaminet resorberes ved Galdemangel i Tarmen, kun kan være delvis rigtig. Teorien er rigtig, forsaavidt Forff. taler

om store Doser Vitamin, men maa formentlig være fejlagtig, hvis de dermed vil udtrykke, at Resorptionen absolut ikke er paavirket af Galdemanglen.

d) *Kolpokeratose paa Vitamin A-fri Kost ved Occlusionsicterus.*

Oral Administrering af Vitamin A og Carotin.

Vender vi atter Opmærksomheden mod de Forsøg, som gaar ud paa at bestemme Resorptionsforholdene for Vitamin A og Carotin ved Choledochusspærring, og hvor vi som Indikator har benyttet de klassiske Symptomer paa avitaminosis A, kan man, som nævnt, ikke undgaa at føle sig generet af den korte Levetid for de opererede Dyr, som staar til Raadighed for lagttagelsen af Vitaminvirkningen.

Ogsaa her maa man paa Forhaand vente, at Kolpokeratosemetoden kan være af Værdi for Løsningen af Spørgsmaalet.

Ved Hjælp af denne Metode har man kunnet vise, at Dyr med Choledochusspærring paa normal Avlsdyrkost udvikler en vis Grad af avitaminosis A, fordi Resorptionen af dette Stof fra Tarmkanalen er nedsat.

Spørgsmaalet bliver nu, hvordan gaar det, naar man anvender en Vitamin A-fri Kost som Basalkost og med Kolpokeratosemetoden studerer Resorptionen af Vitamin A og Carotin under Choledochusspærring? Er vi derved i Stand til at faa et mere sikkert Udtryk for Resorptionsforholdene?

En Ting er i hvert Fald givet, Kolpokeratosen indtræder før de øvrige Symptomer paa Vitamin A Mangel, og den svinder hurtigere ved Indgift af Vitamin A eller Carotin end disse, saaledes at Dyrene, naar de skal opereres, er i et tidligere Stadium af Avitaminosen og derfor lettere vil kunne klare det operative Indgreb.

Forsøg 50.

12 Rotter (R403—R414 incl.) af forskellige Kuld, men alle nogenlunde lige gamle, forsaavidt som de er født 19/4—20/4 1935, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødebl. 4.

R403 uopereret ÷-Kontrol, som hele Forsøgsperioden fortsætter paa Fødebl. 4. Dyret udvikler sig i enhver Henseende normalt og viser hele Tiden naturlig Vaginalcyklus. *Tillæg*: Jordnøddolie 0,1 ccm dgl. pr os.

Dette viser Forløbet uden Indgreb af nogen Art.

R404 uopereret ÷-Kontrol. Efter at Dyret har vist en normal Vaginalcyklus i 9 Dage gives Vitamin A-fri Kost (Fødebl. 11). Der udvikler sig derpaa konstant Kolpokeratose fra 7. Dag og fortsat til Døden indtræder 32 Dage efter, at Dyret er sat paa denne Kost. Yderligere er Forløbet karakteristisk for avitaminosis A derved, at der udvikler sig typisk Xerophthalmi, stigende til X_2 paa begge Øjne samt Vægtstandsning—Vægttab, og ved *Sektionen* findes desuden Tungeabsces, men iøvrigt intet abnormt.

Tillæg som R403 saa snart Kolpokeratosen var sikker, d. v. s. efter 6 Dages Forløb.

Forløbet er typisk for den Vitamin A-fri Rotte.

R405 uopereret +Kontrol. Efter at have vist normal Vaginalcyklus sættes Dyret samme Dag som R404 paa Fødebl. 11. Efter 8 Dages Forløb udvikler der sig en konstant Kolpokeratose. Da denne er sikker, d. v. s. 6 Dage efter, gives *Tillæg* af Tran 1 eff. kur. Rotteenhed Vitamin A dgl. pr os (mindste Dosis i Forsøget).

Videre Iagttagelse viser nu, at der 10 Dage senere optræder dioestrus i Vaginalskrab og derpaa fortsætter normal Vaginalcyklus, til Forsøget afsluttes 18 Dage efter 1. *Tillæg*.

En forbigaaende formindsket Vægtstigning midt i Forsøget hæves hurtigt af Vitamintillæget og afløses af ny Vægtstigning, og der udvikler sig ikke andre Vitamin A Mangel Symptomer.

Den anvendte Dosis Vitamin A har saaledes været fuld effektiv.

De øvrige Dyr gennemgaar til at begynde med den samme Procedure. Paa Fødebl. 4 viser de alle normal Vaginalcyklus; efter at dette er sikkert, gives Fødebl. 11 (Vitamin A-fri Kost), og derpaa udvikler de alle konstant Kolpokeratose efter henholdsvis 8, 8, 8, 9, 12, 12, 7, 8 og 7 Dage.

Efter at man er sikker paa Kolpokeratosens Konstans (gnstl. 9 Dage) *opereres*
Dyrene paa sædvanlig Maade og fra 3 Dage efter Operationen gives følgende *Tillæg*:

R406—R407:	Tran	1	effektiv	Enhed	Vitamin A	dgl.	pr	os
R408—R409:	»	3	»	»	»	»	»	»
R410—R411:	»	50	»	»	»	»	»	»
R412—R414:	»	100	»	»	»	»	»	»

Dyrene *R406—R411* incl. viser ingen Reaktion paa det indgivne Vitamin A. Kolpokeratosen holder sig ganske uforandret hos alle Dyrene, til Dødens Indtræden henholdsvis 14, 14, 13, 20, 14, 14 Dage efter 1. Tillæg. Operationsvægttabet afløses ikke af Vægtstigning hos disse Dyr; *R406—R409* dør under jævnt og hurtigt Vægttab, mens Vægten hos *R410* og *R411* holder sig konstant.

Ved *Sektion* findes begyndende Xerophthalmi (X_1) hos 4 Dyr (*R406*, *R407*, *R408*, *R410*). X_2 hos 1 Dyr (*R409*), som tillige har Tungeabsces. *R411* viser intet andet Tegn paa Vitamin A Mangel end Kolpokeratosen.

Forholdet ændrer sig imidlertid, naar vi betragter de 3 sidste Dyr.

Mens *R413* nøje følger det nys beskrevne og ikke reagerer paa Vitaminet, omend der ikke udvikler sig klassiske Symptomer paa Vitamin A Mangel, reagerer *R412* og *R414* tydeligt og utvivlsomt.

Der indtræder første Gang dioestrus i Vaginalskrabet henholdsvis 6 og 5 Dage efter 1. Tillæg og derpaa følger normal Vaginalcyklus, til Døden indtræder 18 resp. 14 Dage efter, at der første Gang er givet Vitamin A.

Operationsvægttabet afløses hos begge Dyr af Vægtstigning, men Dyrene lever desværre ikke saa længe, at dette kan blive rigtigt udtalt.

Sektionen viser intet Tegn paa avitaminosis A iøvrigt.

Resultatet bliver, at hos Dyr paa Vitamin A-fri Kost uden Chole-
dochusspærring er den mindste i Forsøget anvendte Dosis (1 eff.
Enhed Vitamin A) fuldt tilstrækkelig til at hæve Vitamin A Mangel
Symptomerne. Ved Choledochusspærring er Udnyttelsen af Vitamin
A stærkt kompromitteret ved Indgift af Vitaminet pr. os.

Vi kan udtrykke Udnyttelsen talmæssigt ved den Dosis, som lige
netop giver Effekt, nemlig $100 \times \text{Enkeltdosis}$.

Forsøget gentages paa ganske analog Maade med Carotintillæg.

Forsøg 51.

11 Rotter (R415—R425 incl.) sættes 4 Uger gamle paa Fødebl. 4. De er af forskellige Kuld, men alle nogenlunde lige gamle, f. 21/5, 22/5, 25/5 1935.

R415 uopereret ÷ Kontrol, som i Behandling og Reaktionsmaade nøjagtigt følger R403 (Forsøg 50).

R416 uopereret ÷ Kontrol, som i Behandling og Maade at reagere paa ganske følger R404 (Forsøg 50).

Kolpokeratosen udvikler sig paa den Vitamin A-fri Kost i Løbet af 5 Dage og fortsætter, til Døden indtræder 39 Dage efter, at man er begyndt at give Fødebl. 11.

Sektion viste Xerophthalmi paa begge Øjne (X_2), men ellers intet abnormt.

De øvrige Dyr behandles ens. Efter sikker normal Vaginalcyklus paa Fødeblanding 4 gives Fødebl. 11, og herpaa udvikler de alle konstant Kolpokeratose efter henholdsvis 10, 11, 10, 8, 8, 8, 9 og 8 Dage.

Efter at Keratosen er sikker, *opereres*
Dyrene paa vanlig Vis, og fra 2 Dage efter Operationen begynder man at give følgende Tillæg:

R418—R419:	Carotin	2 γ	=	1 eff. Enhed	dgl. pr. os.
R420—R421:	»	6 γ	=	3 »	»
R422—R423:	»	100 γ	=	50 »	»
R424—R425:	»	200 γ	=	100 »	»

Man fortsætter med daglige Vaginalskrab som sædvanlig og iagt-tager følgende Forhold:

R418—R419 viser ingen Reaktion paa det tilførte Carotin. Kol-pokeratosen holder sig uforandret, til Døden indtræder 21 resp. 18 Dage efter 1. Tillæg.

Dyrene sløjer af efter ca. 1 Uges Forløb. Operationsvægttabet af-løses ikke af Vægtstigning, men fortsætter jævnt, og under Forløbet udvikler der sig en Xerophthalmi hos begge Dyr, som ved Sektion hos R418 er X_1 , hos R419 X_2 .

Løvrigt intet Tegn paa Symptomer paa avitaminosis A.

R421 følger ganske nøje dette Forløb. Ingen Reaktion paa Carotinet til Døden indtræder 17 Dage efter 1. Tillæg.

Sektion: Xerophthalmi paa begge Øjne (X_2), men ellers ingen Tegn paa avitaminosis A.

R420 viser det mærkelige Forhold, at der efter 6 Dages Indgift af Carotin, optræder dioestrus i Vaginalskrabet, og dette gentager sig næste Dag, men derpaa indtræder atter Kolpokeratosen, og den fortsætter konstant, til Døden indtræder 16 Dage efter 1. Tillæg.

Hvorvidt denne Reaktionsmaade er ensbetydende med resorptiv Virkning af Carotin, er vanskeligt at sige, men jeg tror dog ikke, at noget saadant er Tilfældet.

Til normal Vaginalcyklus kommer det ikke. Reaktionen gaar atter tilbage til Kolpokeratosestadiet, og hvad der ligeledes taler imod: der udvikler sig under Forløbet en Xerophthalmi, som ved *Sektionen* er af 2den Grad. Der ses forøvrigt ingen andre Vitamin A-Mangel Symptomer ved den anatomiske Undersøgelse.

Vægten er jævnt og hastigt faldende.

Dyret maa saaledes siges at slutte sig til R421, som har faaet samme Carotindosis.

R422 viser en Reaktion af lignende Karakter. 8 Dage efter 1. Indgift af Carotin optræder der første Gang dioestrus i Vaginalskrabet. Man skulde nu vente, at dette betegnede Indledningen til en normal Vaginalcyklus, men det viser sig ingenlunde at være Tilfældet.

Dioestrus holder sig konstant i 8 Dage, og derpaa kommer der atter Kolpokeratose, der nu fortsætter til Dødens Indtræden 10 Dage senere, 23 Dage efter 1. Tillæg.

Hvis man antager, at denne Reaktionsmaade er Udtryk for en Carotinvirkning, bestyrkes man heri ved at iagttage Vægtkurven, som viser, at Operationsvægttabet afløses af en utvivlsom Vægtstigning i en Uge, men heller ikke dette er konstant; Stigningen afløses af Vægttab, som fortsætter, til Forsøget afbrydes, ved Dyrets Død.

Sammenholdt med den Kendsgerning, at der ikke i Forsøgsperioden udvikler sig Xerophthalmi eller andre Symptomer paa avitaminosis A, som kan afsløres af *Sektionsundersøgelsen*, kunde Reaktionen give Basis for Antagelsen af, at der forelaa resorptiv Virkning af Carotinet.

Paa den anden Side er Reaktionen atypisk, usikker og ikke konstant, og vender vi os til

R423, som har faaet samme Carotindosis, finder vi ingen som helst Reaktion paa det indgivne Stof. Kolpokeratosen er konstant, til Dødens Indtræden 23 Dage efter 1. Tillæg. Der kommer jævnt Vægttab og Udvikling af begyndende Xerophthalmi paa begge Øjne i Forsøgsperioden.

Sikker Reaktion faar vi først hos de to sidste Dyr.

R424—R425 viser begge utvivlsom Reaktion paa det indgivne Carotin, idet der efter henholdsvis 10 og 9 Dage første Gang optræder dioestrus; derefter er Vaginalcyklus normal, til Døden indtræder 23 resp. 15 Dage efter 1. Tillæg.

Hos begge Dyr kommer der Vægtstigning til Afløsning af det postoperative Vægttab, tydeligst hos *R424*. Derpaa sløjer Dyrene hastigt af, og Døden indtræder efter fornyet Vægttab.

Under Forløbet har der hos begge Dyr udviklet sig begyndende Xerophthalmi, som ved *Sektionen* viser X_1 , iøvrigt ses ingen Symptomer paa avitaminosis A.

Vi staar i disse 2 Tilfælde utvivlsomt over for resorptiv Virkning af det indgivne Carotin, men Udnyttelsen har ikke været optimal og har ikke kunnet virke profylaktisk overfor Xerophthalmien.

Til Bedømmelse af Resultatet maa vi sammenligne med et uopereret Kontrol dyr, som faar den mindste Dosis Carotin, der er anvendt i Forsøget.

R417 sættes paa Vitamin A-fri Kost, efter at man har sikret sig dens normale Vaginalcyklus. Efter 8 Dages Forløb indtræder Kolpokeratosen, og efter at man har sikret sig, at den er konstant (9 Dage) gives som *Tillæg* Carotin $2 \gamma = 1$ eff. Enhed dgl. pr. os.

Der optræder nu første Gang dioestrus i Vaginalskrabet efter 15 Dages Indgift af Carotin, og Vaginalcyklus er derefter normal, til Forsøget afbrydes 9 Dage senere. Vægten stiger jævnt efter forbigaaende Standsning paa det Tidspunkt, da man begynder at give Tillæg.

Sektion: Intet abnormt.

Den anvendte mindste Dosis er altsaa fuldt sufficient under normale Forhold.

Ved Choledochusspærring er Udnyttelsen af Carotin indgivet pr. os stærkt nedsat, idet den mindste Dosis, der er sikkert effektiv, er $100 \times$ Enkeltdosis.

Parenteral Administrering af Vitamin A og Carotin.

Gør man overfor de forudgaaende Forsøg de samme Betragtninger gældende, som tidligere er fremsat overfor opererede Dyr paa Fødebl. 4, nemlig at det ikke er oplyst, hvorvidt den nedsatte Udnyttelse har sin Aarsag i nedsat Resorption fra Tarmkanalen, eller Grunden er at søge andet Steds, maa vi forsøge at tilføre saavel Tran som Carotin parenteralt (subcutant) til en Række Dyr paa Fødebl. 11 og ved Hjælp af Kolpokeratosemetoden studere Resultatet.

Faar vi herved Virkning med de smaa Doser, som i de to forudgaaende Forsøg viste sig uvirksomme ved oral Indgift hos Dyr med Choledochusspærring, og denne Virkning følger Effekten paa et uopereret +Kontrol dyr, maa Sagen synes klar. -

Forsøg 52.

12 Rotter (R437—R448) af forskellige Kuld, men alle lige gamle, f. 11/6 1935, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødebl. 4.

R437 uopereret ÷Kontrol. *Tillæg*: Jordnødotie $\frac{1}{10}$ ccm dgl. subcut. Dyret viser fuldstændig normal og naturlig Udvikling med normal Vaginalcyklus gennem hele Forsøgsperioden.

R438 uopereret ÷Kontrol, som efter at have vist sikker normal Vaginalcyklus paa Fødebl. 4, sættes paa Fødebl. 11. Paa denne Kost udvikler der sig konstant Kolpokeratose i Løbet af 8 Dage. Efter at denne har været uforandret i 7 Dage, gives *Tillæg* af Jordnødotie $\frac{1}{10}$ ccm dgl. subcut. Kolpokeratosen holder sig uforandret til Døden. Vægtkurven er typisk for avitaminosis A: Vægtstandsning — Vægttab, og Døden indtræder 18 Dage efter 1. *Tillæg*.

Under Forløbet er Dyret afmagret, og der har udviklet sig en Xerophthalmi, som ved *Sektionen* viser X_2 paa begge Øjne. + Tungeabsces, men ellers intet abnormt.

Disse 2 Forsøgsdyr viser saaledes Forløbet, naar der overhovedet intet Indgreb foretages, og naar der fremkaldes en avitaminosis A, men intet virksomt *Tillæg* gives.

R439 og R440: uopererede + Kontroller. Efter at sikker normal Vaginalcyklus er konstateret, og Dyrene er sat paa Fødebl. 11, udvikler de begge konstant Kolpokeratose i Løbet af 12 resp. 11 Dage, og efter at den er sikker (7 og 8 Dage), gives følgende *Tillæg*:

R439: Tran 1 eff. Enhed dgl. subcut.

R440: Carotin 2 γ = 1 eff. Enhed subcut dgl.

Dyrene er Kontroller for henholdsvis Tran- og Carotingruppen af Operationsdyrene.

Efter henholdsvis 10 og 9 Dage optræder første Gang dioestrus, og derpaa er Vaginalcyklus normal til Forsøgets Afslutning henholdsvis 9 og 6 Dage senere.

Efter det af den Vitamin A-fri Kost fremkaldte Vægttab, bevirker Tillæget hastig Vægtstigning, og *Sektion* viser hos intet af Dyrene abnorme Forhold, specielt ingen Tegn paa avitaminosis A.

Den anvendte Dosis har saaledes været sufficient under normale Forhold.

Hos *de øvrige Dyr* bestemmes paa samme Maade den normale Vaginalcyklus, og efter at de er sat paa Fødebl. 11, udvikler de alle konstant Kolpokeratose i Løbet af henholdsvis 9, 8, 8, 5, 9, 9, 8 og 9 Dage.

De *opereres*
alle paa vanlig Vis efter at den konstante Kolpokeratose er sikker (6 Dage): hos *R444* gaar der dog af praktiske Grunde 10 Dage, før man opererer.

Til de øvrige Dyr gives fra 2 Dage efter Operationen følgende *Tillæg*:

R441—R442: Tran 1 eff. Enhed dgl. subcut.

R444 : » 3 » » »

R445—R446: Carotin 2 γ = 1 eff. Enhed dgl. subcut.

R447—R448: » 6 γ = 3 » » »

Den fortsatte Iagttagelse viser nu nedenstaaende Forhold:

R441—R442: Efter 8 resp. 6 Dages Indgift af Vitamin A optræder første Gang dioestrus, og derefter er Vaginalcyklus normal, til Døden indtræder henholdsvis 14 og 17 Dage efter 1. Tillæg.

Der er saaledes utvivlsomt Effekt af Vitamin A, men ved Betragtning af Vægtkurverne ses Virkningen ikke at være tilstrække-

lig til at hæve Vægten efter Operationsvægttabet, der fortsætter jævnt, til Døden indtræder.

Paa den anden Side udvikles ingen andre Symptomer paa avitaminosis A, og *Sektionen* afslører heller ikke saadanne.

R444 viser ganske lignende Forhold. Vaginalcyklus er normal fra 5 Dage efter 1. Tillæg og fortsætter saaledes, til Dyret dør 10 Dage senere.

Vægtkurve og Sektionsforhold ganske som hos *R441* og *R442*.

Sammenligner man disse Forhold med Kontrolldyrets, maa man sige, at der er utvivlsomt Virkning af det tilførte Vitamin A. Helt parallelt med Kontrolldyrets Reaktion er Forholdene ikke, der kommer saaledes ikke Vægtstigning; dette kan skyldes det operative Indgreb, men formentlig ogsaa uregelmæssig og uensartet Resorption fra det subcutane Væv, idet der i alle Tilfælde fandtes uresorberet Tran paa Injectionssstedet.

Carotindyrene forholder sig paa følgende Maade:

R445 dør 3 Dage efter 1. Tillæg og naar saaledes ikke at reagere. *Sektion*: Intet særligt.

De øvrige Dyr (*R446*, *R447*, *R448*) reagerer alle, idet der henholdsvis 7, 5 og 10 Dage efter 1. Tillæg indtræder dioestrus, og derpaa er Vaginalcyklus normal, til Døden indtræder henholdsvis 16, 11 og 17 Dage efter 1. Tillæg.

Der ses hos alle Dyr jævnt Vægttab, men ved *Sektion* findes ingen Karakteristika for avitaminosis A.

R448 har haft en flygtig Xerophthalmi (X_0), som imidlertid svandt under Forløbet.

Hos alle Dyr ses ringe Mængder uresorberet Carotin paa Injectionssstedet.

Ogsaa for Carotinets Vedkommende maa der saaledes siges at være Virkning. Helt Overensstemmelse med Kontrolldyrets Reaktionsmaade er der heller ikke i dette Tilfælde, men Forskellen mellem disse Forsøgsresultater og de tidligere beskrevne, hvor den orale effektive Dosis var af en helt anden Størrelsesorden, er dog utvivlsom.

Konklusionen maa derfor blive, at den nedsatte Virkning af Vitamin A og Carotin indgivet pr. os ved Choledochusspærring skyldes nedsat Resorption fra Tarmkanalen.

e) Oral Administrering af Vitamin A, Carotin og Galdesyrer ved Occlusionsicterus.

Hvad er nu den egentlige Aarsag til, at Resorptionen af Vitamin A og Carotin fra Tarmkanalen er nedsat ved Choledochusspærring?

De Aarsagsmomenter, vi har at gøre med i de foreliggende Forsøg, og som kunde tænkes at have Indflydelse i saa Henseende, er 1) Galdemangel i Tarmen, 2) Icterus, 3) det operative Indgreb.

At selve den icteriske Tilstand skulde spille en afgørende Rolle for Resorptionen er paa Forhaand ikke meget sandsynlig; for det første paa Baggrund af den foreliggende Litteratur; for det andet, fordi den parenterale Resorption ikke kompromitteres under den icteriske Tilstand som vist ved de forudgaaende Forsøg.

Paa den anden Side kan man naturligvis ikke udelukke, at Tarmslimhindens Celler muligvis lettere beskadiges under Autointoxicationen end det subcutane Bindevæv.

Hvis man imidlertid ved Indgift pr. os af Galde eller visse specifikke Galdebestanddele sammen med Doser af Vitamin A eller Carotin, om hvilke man fra de tidligere Forsøg ved, at de er uvirkssomme ved Choledochusspærring, kunde opnaa samme Virkning paa opererede Dyr som paa uopererede Kontroller (uden Tillæg af Galdebestanddele), maa selve Icterus være uden Betydning for det foreliggende Problem.

Galdemanglen i Tarmen maa da være den essentielle æthiologiske Faktor.

Det er ganske de samme Betragtninger, som er gjort gældende ved Vitamin D Undersøgelserne.

Senere Forsøg vil vise, at det operative Indgreb og den universelle Æthernarkose er uden Betydning for Resorptionen.

Galde vil næppe kunne anvendes af Grunde, som tidligere er anført.

Naar man imidlertid erindrer de galdesure Saltes overordentlige Betydning for Fordøjelsesprocesserne i Tarmkanalen, vil det være

naturligt at vente at finde den søgte Faktor netop i disse Stoffer ikke alene for Vitamin D, men ogsaa for Vitamin A og Carotinets Vedkommende, og ikke mindst paa Baggrund af Wielands Choleinsyreprincip.

Forsøgsplanen maa derfor gaa ud paa at prøve galdesure Saltes (f. Eks. Natriumglycocholat) og Galdesyrrers (Desoxycholsyre) Virkning ved samtidig Indgift af smaa Doser Vitamin og som Indikatorer anvende de Metoder, som har været benyttet i det foregaaende: 1) de klassiske Symptomer paa avitaminosis A (Xerophthalmi og Vækststandsning), 2) Kolpokeratose.

Paa Forhaand vil man kunne antage, at 1) ikke er særlig værdifuld, og den Forsøgsrække, som her skal refereres, er da ogsaa udført paa et Tidspunkt, da jeg endnu ingen Erfaring havde med Kolpokeratosemetoden.

Denne sidste bliver Hovedmetoden.

Forsøg 53.

13 Rotter (R108—R120 incl.) af forskellige Kuld, men alle for saa vidt lige gamle, som de er født 14/3—15/3 1934, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødebl. 11.

Efter 14 Dages Forløb viser de alle sikre Tegn paa Vitamin A Mangel (Vægtstandsning og (eller) begyndende Xerophthalmi), hvorefter de alle *opereres*
paa vanlig Vis, og Dagen efter gives følgende *Tillæg*:

R108—R114: Tran 3 eff. kur. Enheder Vitamin A dgl. pr. os + glycocholsurt Na. 10 mg opl. i H₂O dgl. pr. os.

R115—R120: Carotin 6 γ = 3 eff. Enheder pr. os dgl. + glycocholsurt Na. 10 mg opl. i H₂O dgl. pr. os.

Forløbet er i alle Tilfælde som det tidligere beskrevne i de Forsøg, hvor der ikke gives glycocholsurt Na.: hurtigt Vægttab, hastig Propagation af alle Avitaminosesymptomerne og mors i Løbet af 6—11 Dage.

Sektionerne, som ikke skal refereres i Detailler, viser, at alle avitaminosis A Symptomerne er progredieret stærkt.

Der er saaledes ikke med denne Metode set Virkning af den tilførte Galdesyre.

Aarsagen hertil kan ligge i Metodens daarlige Anvendelighed, men kan ogsaa søges i, at denne Galdesyre er uvirksom enten i den anvendte Dosis eller overhovedet. Paa Baggrund af de Forsøg, som skal beskrives nedenfor, er det vel ikke usandsynligt, at Dosis har været for lille.

I det hele er det vanskeligt at vide, hvilken Galdesyredosis, man skal vælge, da man intet ved om Mængden af Galde, der secernerer pr. Døgn, og ikke kender Galdens Indhold af galdesure Salte hos Rotter. (Disse Forsøg er udført før de tilsvarende med Vitamin D.)

Da man, som det skal ses, senere fik gode Resultater med Desoxycholsyre i passende Doser og Kolpokeratosemetoden som Indikator, er ovennævnte Problemer ikke yderligere forfulgt.

I det foregaaende er det vist, at man kan fremkalde Kolpokeratose som Udtryk for en vis Grad af avitaminosis A ad to Veje:

- 1) ved Fødeblanding 4 + Choledochusspærring.
- 2) ved Vitamin A-fri Kost.

Begge har været af Værdi for Konstateringen af den nedsatte Tarmresorption af Vitamin A og Carotin, og man maa derfor prøve Desoxycholsyren overfor begge Metoder.

Hvis man har fremkaldt konstant Kolpokeratose ved Fødebl. 4 + Choledochusspærring, og dette er Udtryk for en nedsat Tarmresorption af Fødens Vitamin A paa Grund af Mangel paa Galde (specifikke Galdebestanddele) i Tarmkanalen, maa Tilførsel pr. os af den manglende specifikke Galdebestanddel bringe den resorptive Evne i Gang paany.

Kolpokeratosen skulde altsaa svinde uden yderligere Tillæg af Vitamin A.

Man forsøger med Desoxycholsyre

Forsøg 54.

8 Rotter (R 449—R456 incl.), f. 11/6—12/6 1935, sættes 4 Uger gamle i Forsøg paa Fødebl. 4.

Man sikrer sig som tidligere beskrevet Dyrenes normale Vaginalcyklus.

R449 uopereret ÷ Kontrol; viser under hele Forsøget normal Udvikling og normal Vaginalcyklus.

R450: opereret ÷ Kontrol.

Opereres

paa vanlig Vis og udvikler derefter i Løbet af 10 Dage konstant Kolpokeratose, som holder sig ganske uforandret til Forsøgets Afslutning.

Vi ser her Forløbet uden Tillæg af Desoxycholsyre.

De øvrige Dyr

opereres

ligeledes paa vanlig Vis, efter at man har sikret sig deres normale Vaginalcyklus, som omtalt, og Operationen foretages samme Dag som hos *R450*.

2 Dyr (*R452* og *R454*) opnaar ikke i Forsøgsperioden at faa konstant Kolpokeratose efter denne Procedure.

Hos de øvrige Dyr indtræder Kolpokeratosen efter henholdsvis 10, 14, 16 og 19 Dages Forløb. Efter at Kolpokeratosen er sikker (6 Dage), gives *Tillæg* af Desoxycholsyre i Kosten 1 % (omhyggeligt udrevet med Fødeblandingen i Morter).

Den fortsatte Iagttagelse viser, at alle Dyr reagerer med Optræden af dioestrus i Vaginalskræbet efter nogen Tids Forløb (henholdsvis 6, 8, 8 og 9 Dage).

Derefter fortsætter den normale Vaginalcyklus, til Døden indtræder henholdsvis 9, 9, 7 og 8 Dage senere.

Sektion: intet af Interesse i denne Forbindelse.

At denne Virkning skulde skyldes det Forhold, at Desoxycholsyre havde Vitamin A Effekt overfor Kolpokeratosen, er paa Forhaand usandsynlig og modbevises direkte af Forholdene hos Kontrollen i nedenstaaende Forsøg.

Den eneste Forklaring, som derefter synes mulig, er den, at Dyrene efter Desoxycholsyreindgift er i Stand til at resorbere Fødens Vitamin A.

Hvis man til Dyr, som paa Vitamin A-fri Kost har udviklet konstant Kolpokeratose og derefter er opereret, giver Desoxycholsyre + smaa Doser Tran, resp. Garotin pr. os, om hvilke man ved, at de uden Desoxycholsyretillæg er uvirksomme hos Dyr med Choledochusspærring, maa man kunne faa Oplysning om, hvorvidt Galdesyre er det manglende Stof, der er nødvendigt for den normale Resorption af Vitaminet eller ej.

Forsøg 55.

16 Rotter (R457—R472 incl.), som er af forskellige Kuld, f. 12/6—16/6 1936, sættes 4 Uger gamle paa Fødebl. 4.

Man sikrer sig derved som sædvanlig den normale Vaginalcyklus.

R457: uopereret ÷ Kontrol, som under hele Forsøget bliver paa Fødebl. 4 og viser normal Vaginalcyklus.

R458: uopereret ÷ Kontrol, som efter at den normale Vaginalcyklus er konstateret, sættes paa Vitamin A-fri Kost. Herefter udvikler der sig i Løbet af 7 Dage konstant Kolpokeratose, som da Dyret intet Tillæg faar, udover Desoxycholsyre i Kosten 1 % og Jordnøddolie 0,02 ccm, holder sig konstant, til Døden indtræder.

Under terminalt Vægttab udvikler der sig en avitaminosis A karakteriseret yderligere ved Xeropthalmi.

Sektion: X₁ paa begge Øjnene, men ellers intet abnormt udover nogen Magerhed og Forpjuskethed.

Man ser saaledes ingen Vitamin A Virkning af den tilførte Desoxycholsyre.

R459: uopereret + Kontrol, som efter forudgaaende normal Vaginalcyklus og paafølgende Udvikling af konstant Kolpokeratose efter 8 Dages Indgift af Vitamin A-fri Kost, faar *Tillæg*: Tran 1 eff. kur. Rotteenhed dgl. pr. os.

9 Dage senere optræder der første Gang dioestrus i Vaginalskrabet, og derpaa indtræder normal Vaginalcyklus. til Forsøget afsluttes 13 Dage senere.

Der udvikler sig ingen andre Symptomer paa Vitamin A Mangel. Vægten er jævnt stigende.

Saaledes reagerer et uopereret Dyr paa denne Dosis Vitamin A.

R460: uopereret + Kontrol. Behandles til at begynde med ganske som R459. Efter 9 Dages Indgift af Vitamin A-fri Kost indtræder Kolpokeratose. Efter at denne er sikker (7 Dage), gives *Tillæg*: Carotin 2 γ = 1 eff. Enhed pr. os dgl.

8 Dage senere ses første Gang dioestrus, og derpaa iagttages normal Vaginalcyklus gennem Resten af Forsøgsperiodens 13 Dage.

Dette viser et uopereret Dyrs Reaktion paa den anvendte Carotindosis.

R467 og R469 udgaar af Materialet, idet de dør (Enteritis) inden Operationen.

*Resten af Dyrene**opereres*

paa vanlig Vis, efter at deres normale Vaginalcyklus er bestemt og efter at de paa Vitamin A-fri Kost i Løbet af henholdsvis 9, 10, 11, 9, 7, 10, 12, 7, 11 og 8 Dage har udviklet Kolpokeratose som sædvanlig.

Fra 2 Dage efter Operationen gives *Tillæg* som nedenstaaende:

R461 og R462: Tran 1 eff. Enhed Vitamin A dgl. pr. os + Desoxycholsyre 1 % i Kosten.

R463 — R465: Tran 3 eff. Enheder Vitamin A dgl. pr. os + Desoxycholsyre 1 % i Kosten.

R466 og R468: Carotin 2 γ = 1 eff. Enhed dgl. pr. os + Desoxycholsyre 1 % i Kosten.

R470 — R472: Carotin 6 γ = 3 eff. Enheder dgl. pr. os + Desoxycholsyre 1 % i Kosten.

Ved den fortsatte Iagttagelse af Dyrenes Vaginalskrab ses følgende Forhold:

Paa den laveste Vitamin A Dosis reagerer *R461* efter 5 Dages Indgift med dioestrus og derpaa normal Vaginalcyklus, til Døden indtræder 8 Dage senere.

R462 reagerer derimod aldeles ikke paa samme Dosis. Kolpokeratosen er konstant, til Døden indtræder 12 Dage efter 1. Tillæg. *Sektion* viser Xerophtalmi paa begge Øjne (X_1), men ingen andre Tegn paa avitaminosis A.

Af Dyrene paa højeste Trandosis reagerer *R465* ikke paa det indgivne Vitamin A. Kolpokeratosen er konstant, til Dyret dør 12 Dage efter 1. Tillæg.

Der udvikles ingen andre Symptomer paa avitaminosis A.

R463 og *R464* reagerer derimod begge efter 10 Dages Forløb med dioestrus og paafølgende naturlig Vaginalcyklus, til de dør, 14 resp. 16 Dage efter 1. Tillæg. Hos ingen af dem ses Udvikling af de klassiske Symptomer paa avitaminosis A, og *Sektion* afslører heller ikke saadanne.

Af Carotingrubbens Dyr reagerer *R470* ikke paa det indgivne Stof i Forsøgsperioden. Kolpokeratosen er konstant til Dyret dør 12 Dage efter 1. Tillæg. Der ses ingen andre Vitamin A Mangel Symptomer.

Ganske det samme gælder *R466* i enhver Henseende, kun udvikles der her tillige Xerophtalmi paa begge Øjne (X_1).

De øvrige Dyr i denne Gruppe, R468, R471 og R472, reagerer derimod alle med dioestrus efter henholdsvis 8, 8 og 7 Dage og derpaa normal Vaginalcyklus, til de dør 7, 7 og 4 Dage senere.

Hos disse Dyr udvikles intet af de øvrige Symptomer paa avitaminosis A.

Betragtes Vægtkurverne for alle Dyr i disse to Forsøgsserier, ses det, at Desoxycholsyren i alle Tilfælde har bevirket hastigt Vægttab, ogsaa hos Kontrol dyret, men særlig udtalt hos de opererede Dyr, der paaafaldende hurtigt er sløjet af og døde.

Det bestyrker en i den Mening, at Desoxycholsyren virker toksisk i den givne Dosis.

Resorptionen af Vitamin A og Carotin er efter Indgift af Desoxycholsyre ret uregelmæssig, men der er dog paavist en utvivlsom Virkning af dette Stof i Retning af at øge Resorptionen af Vitaminet fra Tarmkanalen.

Sammenholder vi disse Forsøgsresultater med det tidligere fremsatte, maa vi konkludere: *den paaviste Nedsættelse af Resorptionen af Vitamin A og Carotin fra Tarmkanalen ved Choldochusspærring skyldes Mangel paa Galde (Galdesyre) i Tarmkanalen.*

f) *Operationens Indflydelse paa Resorptionen af Vitamin A og Carotin.*

Til Slut udføres følgende Forsøgsrække, for at undersøge, hvorvidt selve det operative Indgreb har nogen Indflydelse paa Vitaminresorptionen.

Forsøg 56.

10 Rotter (R373—R382 incl.) af samme Kuld, f. 14 4 1935, sættes 4 Uger gamle paa Fødebl. 11.

R373: uopereret ÷ Kontrol. Den faar et Tillæg af Jordnodolie 0,1 ccm pr os dgl., efter at den har vist sikre Tegn paa Vitamin A Mangel (Xerophthalmi og Vægtstandsning). Forløbet er typisk for avitaminosis A, og Sektionen viser et lille, magert og elendigt Dyr med Panophthalmi paa begge Sider og stor Tungeabsces. Iøvrigt intet abnormt.

Vægtstandsningen holdt sig i 14 Dage og derpaa kom der Vægttab og mors i Løbet af yderligere 5 Dage.

R374: uopereret + Kontrol. Efter typiske Symptomer paa Vitamin A Mangel: Vægttab og begyndende Xerophthalmi, gives *Tillæg* af Tran 1 eff. kur. Rotteenhed Vitamin A dgl. pr os.

R375: uopereret + Kontrol. *Tillæg* som R374, injiceret subcut. fra samme Dag og efter at ganske lignende Symptomer havde udviklet sig.

R376: uopereret + Kontrol. Efter at Xerophthalmi og Vægttab har udviklet sig gives fra samme Dag som til de forudgaaende Dyr Carotin 2 γ = 1 eff. Enhed dgl. pr os.

R377: uopereret + Kontrol faar paa ganske samme Maade, d. v. s. paa samme Dag og efter de samme Symptomers Udvikling, Carotin 2 γ = 1 eff. Enhed dgl. subcut.

Hos samtlige Kontrol dyr kommer der prompte Virkning af det indgivne Stof. Vægttabet afløses af hurtig, jævn og stærk Vægtstigning. Øjnene renser sig, og efter 16 Dage dræbes Dyrene.

Sektion viser hos alle normale Forhold; ingen Tegn paa avitaminosis A mere. Paa Injectionsstedet ses Olien resorberet undtagen hos R377, hvor der endnu resteret et ringe Depot.

De øvrige Dyr

opereres

alle samme Dag, efter at der har vist sig sikre Tegn paa avitaminosis A (begyndende Xerophthalmi).

Der gøres blot Laparotomi i Æthernarkose, men ingen Choledochusspærring, hvorpaa Bugvæggen lukkes.

3 Dage efter Operationen, d. v. s. samme Dag, som man paa-begynder Indgift af Vitamin til Kontrol dyrene, gives følgende *Tillæg*:

R378: Tran 1 eff. Enhed dgl. pr os.

R379: » » » subcut.

R380: Carotin 2 γ = 1 eff. Enhed dgl. pr os.

R381: » » γ = » » » »

R382: » » γ = » » » subcut.

Hos alle Dyr ses prompte Reaktion paa det indgivne Stof. Det postoperative ringe Vægttab afløses af hurtig, jævn og stærk Vægtstigning hos alle Dyr. Øjnene renser sig hurtigt, og efter 14 Dages Forløb dræbes Dyrene.

Sektion viser hos R378, R380, R382 intet abnormt, specielt intet Tegn paa Vitamin A Mangel. Hos R379 resterer endnu en lille Tungeabsces, og hos R381 er venstre Øje »hvidt« — efter afløbet Keratitis; men ellers er Øjnene naturlige. Olien i alle Tilfælde resorberet.

Forsøget viser, at hverken *Resorption af Tran eller Carotin pr os eller subcutant* kompromitteres af Operationen som saadan, idet de opererede Dyr i deres Reaktion nøje følger Kontrolldyrene, og man ser yderligere ingen Forskel paa Resorptionen ved oral og parenteral Administrering.

Der er paavist en nedsat Resorption fra Tarmkanalen af Vitamin D, Vitamin A og Carotin hos Rotter med Occlusionsicterus, d. v. s. Galdemangel i Tarmen.

Samtidig er det vist, at Fedtresorptionen er nedsat under disse Forhold.

De nævnte Vitaminer er fedtopløselige, og Resorptionen af saavel Vitaminerne som Fedtet bedres betydeligt ved Indgift sammen med den specifikke Galdebestanddel, Desoxycholsyre.

Det maa derfor synes tilladeligt at slutte, at Vitaminerne følger Opløsningsmidlet, Fedt, ved dettes Behandling i Tarmkanalen, og at den mangelfulde Fedtresorption ved Galdemangel i Tarmen samtidig resulterer i mangelfuld Resorption af de i Fedtet opløste Vitaminer.

At Galdesyrene kunde have en direkte Virkning paa Vitaminerne er dog ikke udelukket, naar man erindrer Euler & Klusmann's Undersøgelser.

OM CHOLÆMISK HÆMORRHAGISK DIATHESE

5) OM CHOLÆMISK HÆMORRHAGISK DIATHESE

En af de alvorligste Komplikationer ved langvarig Icterus, som Kirurgen kan komme til at staa overfor, er den saakaldte cholæmiske, hæmorrhagiske Diathese.

I Litteraturen angives denne Komplikation at være Dødsarsagen i ca. 10—15 % af de lethalt forløbende opererede Galdevejs-tilfælde og i 1—2 % af alle galdevejsopererede.

Der er noget lumsk og uberegneligt over denne Fare, der truer Galdevejspatienterne; den giver sig ofte ikke til Kende forud for Operationen eller endog ikke en Gang under Indgrebet, men Blødningen indtræder ofte først i det postoperative Forløb.

Den cholæmiske, hæmorrhagiske Diathese fik selvsagt sin store Betydning, efterhaanden som Galdevejskirurgiens Virkefelt blev øget, og flere Patienter med langvarig Icterus blev draget ind under den kirurgiske Cholelithiasbehandling.

Forskellige Forklaringer har været givet paa Lidelsens Æthiologi — ingen endnu tilfredsstillende.

De Veje, man er gaaet, for at løse Gaaden, har dels været den kliniske Iagttagelse med tilhørende Laboratorieundersøgelser, dels Dyreeksperimenter af forskellig Art.

Her fra Norden har Gustav Petren i 1916, 1918 og 1920 ydet Bidrag til Spørgsmaalets Løsning.

Petren har betraadt begge de antydede Veje for at søge at bringe Klarhed i Problemerne, men uden at naa til et endeligt Resultat.

Af størst Betydning for den praktiske Galdevejskirurgi er vel hans Angivelse af Værdien af det tidlige Indgreb som et Profylaktikum mod Blødningerne.

Faren stiger med Varigheden af Icterus. Man maa derfor sætte sig som Maal at operere Patienterne i Løbet af de to første Uger, hvor Faren er mindst.

Blødningen kommer hyppigst efter Operationen og da oftest første til anden Dag. 1½ Uge efter Operationen er Faren kun ringe.

Oftest er der intet, der forud kan allarmere Kirurgen om den truende Blødning.

I alle Tilfælde med ringe eller kortvarig Icterus fandtes Koagulationstiden normal. I mange Tilfælde med langvarig, svær Icterus var Forholdet det samme, medens en Del Patienter dog har forlænget Blodkoagulationstid og enkelte endog en overordentlig stærkt nedsat Koagulationsevne.

Men det vigtigste er dog, at man meget vel kan se Blødning hos Patienter med normal Koagulationstid.

Dette sidste gør unægtelig, at man bliver noget skeptisk overfor Spørgsmaalet om, hvorvidt det essentielle i Sagen er at søge i manglende Koagulationsevne hos Blodet.

Det er en kendt Sag, at Galde, d. v. s. galdesure Salte, er i Stand til at hæmme Blodets Koagulation in vitro.

Samson-Himmelstjerna, 1885, og Nauck, 1886, er de første, som har paavist denne Egenskab hos de galdesure Salte, saavel glycocholsurt- som taurocholsurt Natron. Saltene er virksomme i en Opløsning paa 1—2 %.

Dette Forhold er senere bekræftet af andre (Morawitz & Bierich, 1907, Petren, 1916 og 1920, Coquelet, 1932).

Spørgsmaalet er, kan Blødningerne da skyldes Galdesyrrernes Overgang i Blodet ved Icterus? Næppe. Morawitz & Bierich angiver, at Koncentrationen, som er nødvendig, aldrig naas i Blodet ($\frac{1}{2}$ —1 %), selv ved stærkeste Icterus. Petren slutter sig til denne Opfattelse.

Malkoff havde yderligere allerede 1897 vist, at med tiltagende Varighed af Icterus aftager Galdesyreproduktionen, saaledes at Galdesyreproduktion og Blødningstendens ikke forløber parallelt. Kunika viste 1912, at den forlængede Koagulationstid ved Cholæmi var uafhængig af Icterus Intensitet.

Saa vel Malkoff som Morawitz & Bierich og Petren søger derfor Forklaringen andet Steds, nemlig i en dybtgaaende Funktionsforstyrrelse af Leveren paa Grund af den icteriske Tilstand. Soijema slutter sig 1928 hertil.

Leverens Forhold til Blodkoagulationen er behandlet bl. a. af Doyon og hans Elever.

Doyon & Kareff viste 1904, at Blodets Evne til at koagulere var bortelimineret efter Leverexstirpation paa Hunde. Koagulations-evnen var nedsat efter Behandling af Hunde med hepatotoxisk Serum (Doyon & Petitjean, 1905), og ved Chloroform- og Fosforforgiftning (Doyon & Billet og Doyon, 1905). I alle Tilfælde, hvor Koagulationsevnen var paavirket, fandtes ogsaa en paaviselig Lever-parenchymbeskadigelse.

Doyon mente, at Aarsagen var at finde i nedsat Fibrinogen-mængde i Blodet paa Grund af Leverbeskadigelsen; andre er af samme Mening, f. Eks. Rosenthal, Licht & Melchior, 1926. Morawitz & Bierich hælder nærmest til den Anskuelse, at det drejer sig om Mangel paa Thrombokinase, omend dette alene ikke kan give Blødning, men maa kombineres med en Karvægsbeskadigelse. Petren tager ikke afgørende Stilling til disse Spørgsmaal.

De Dyreeksperimenter, ved hvilke man kunde tænke sig at bidrage til Spørgsmaalets Løsning, er foruden de allerede nævnte, navnlig de, der søger at efterligne Forholdene i den menneskelige Pathologi ved langvarig Occlusionsicterus, Choledochusspærringen.

Choledochusligering har været brugt en Del i den eksperimentelle Pathologi, men noget væsentligt Bidrag til dette Problems Klarlæggelse har Indgrebet ikke ydet, sandsynligvis fordi der er anvendt alt for faa Dyr i Betragtning af Blødningens relativt sjældne Forekomst i Eksperimentet.

Beloussow (1881), Pick (1890) og Gerhardt (1892) har ved Choledochusligering paa Kaniner studeret de fremkomne cirrhotiske Leverforandringer, men omtaler ikke cholæmiske Blødninger.

Malkoff, Fiessinger & Roudowska, Lepehne, Petren o. a. har ligeledes anvendt Choledochusligering ved deres eksperimentelle Studier, men kun Petren omtaler cholæmiske Blødningers Forekomst under Forløbet af den totale Occlusionsicterus, idet han hos een Hund fandt Blod i Tarmindeholdet; han finder normal Koagulationstid hos sine Dyr.

Malkoffs Resultater er tidligere omtalt. Fiessinger & Roudowska angiver, at Icterus hos choledochusligerede Kaniner efter nogen Tids Forløb afbleges og svinder, noget Lepehne delvis har kunnet bekræfte hos Katte, men dog kun forbigaende.

Fiessinger & Roudowska har faaet Kaniner til at leve ret længe med ligeret Choledochus, i eet Tilfælde endda i 6 Maaneder. Dette er i Modstrid med Landaus Angivelser, hvorefter Kaniner ikke kan leve mere end 5—6 Dage under denne Tilstand.

Lepehne paaviste en fremadskridende Anæmi hos sine Forsøgsdyr. Dyrene (Katte) levede $\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$ Uge. Af Betydning for Levetiden skal efter denne Forf. Galdeblærens Fyldningsgrad ved Operationen være, idet fyldt Galdeblære giver kort Levetid, noget Petren dog ikke har kunnet bekræfte.

Som det ses, har Choledochusligeringen i det væsentlige kun givet Oplysninger om ledsagende Forandringer i Leveren, Blodet og Galdens Sammensætning.

Gennem kliniske Iagttagelser paa Mennesker med komplet extern Galdefistel og eksperimentelle Erfaringer paa Dyr, er det imidlertid blevet godtgjort, at Chølæmien ikke er det centrale i de chølæmiske Blødningers Æthiologi. Blødningerne kan meget vel optræde uden Chølæmi, uden tilstedeværende Icterus.

Bidder & Schmidt og Loewy omtaler dette Forhold hos Galdefisteldyr som tidligere nævnt; iøvrigt maa Iagttagelserne siges at være ret sparsomme.

Küttner (1923), Walzel (1927), Soroko (1931), Heller (1932), Djørup (1933) har iagttaget chølæmisk Blødning hos Patienter med komplette ydre Galdefistler og uden ledsagende Icterus.

Det, der er fælles for de to Tilstande, den komplette Choledochus-spærring med Chølæmi og den komplette Galdefistel uden Chølæmi, er Galdemanglen i Tarmen, og man kunde med nogen Grund vente at finde Blødningernes Æthiologi i dette Forhold.

Galdemanglen bevirker nedsat Fedt- og Vitaminresorption, og efter Adler & Brehm (1926) og Seyderhelm & Tammann foraarsager den tillige en Anæmi. Sidstnævnte Forff.s Undersøgelse over Galdefistelanæmi hos Hunde (opereret ad. m. Tammann) viser, at Galdefodring virker saavel profylaktisk som kurativt overfor Anæmien; (det samme er Tilfældet med Fodring med aktiveret Ergosterin 4 mg dgl.).

Galdesure Salte virker ligeledes profylaktisk ved Indgift pr os.

Ogsaa overfor Blødningerne har man haft god Virkning af Indgift af Galde pr os, og denne Therapi anbefales fra forskellige Sider

ud fra den Betragtning, at Aarsagen til Blødningerne er at søge i Galdemanglen i Tarmen, hvorledes saa end dette nærmere skal forklares (Soroko, Heller, Djørup, Tønnesen).

Interessen maa saaledes siges at samle sig mere og mere om Galdemanglen i Tarmen og de derved fremkomne pathologiske Forandringer, specielt den nedsatte Resorption af Vitamin A og D, en Tanke, Seifert som nævnt har være inde paa 1928.

Hvilke Oplysninger om de cholæmiske Blødningers Æthiologi, specielt deres eventuelle Sammenhæng med den nedsatte Vitamin-resorption ved Choleldochusspærring, kan det foreliggende opererede Dyremateriale give?

I Skemaet Side 167 er som allerede nævnt givet en Oversigt over Blødningernes Forekomst i det indtil da opererede Materiale.

Foretager man en Optælling af Tilfældene og belyser dette med Angivelserne af Resorption—ikke Resorption, faar man, idet man ved »Resorption« forstaar, at der paa Rachiten er iagttaget Virkning af det tilførte Vitamin, ved »ikke Resorption« forstaar, at saadan Virkning ikke er iagttaget i Forsøgsperioden:

Samlet Materiale.

	Resorption (+)	Ikke Resorption (0)	
Ikke Blødning (0)	70	30	100
Blødning (+)	14	13	27
	84	43	127

Af disse Dyr er 35 Kontrolldyr (uopereret), som i Følge Sagens Natur ikke kan faa cholæmisk Blødning. Ser vi bort fra disse, for-deler Dyrene sig paa følgende Maade:

Operationsdyr.

	Resorption (+)	Ikke Resorption (0)	
Ikke Blødning (0)	49	16	65
Blødning (+)	14	13	27
	63	29	92

Blødningernes Antal er praktisk talt lige stort i de to Grupper, men af 29 Dyr, som ikke resorberer Vitamin D, har ca. Halvdelen, nemlig 13 Dyr, Blødning; af 63 Dyr, som resorberer Vitamin D, har kun 14 eller ca. $\frac{1}{5}$ Blødning.

Dette peger i Retning af, *at manglende Resorption af Vitamin D, muligvis kan have nogen Indflydelse paa Blødningernes Fremkomst.*

Det maa imidlertid erindres, at alle disse Dyr samtidig viser nedsat Resorption af Vitamin A, som det tidligere er klarlagt.

Det vil altsaa sige, at af 92 Dyr, som ikke resorberer Vitamin A, viser 27 Blødninger.

Sammenligner vi dette med Forholdene for R279—R284, R297—R300 og R307—R317 i nedenstaaende Skema Side 247—256, som alle er under samme Forsøgsbetingelser (Operation + McCollum Kost), men alle resorberer Vitamin A (og Vitamin D), finder vi:

Opererede Dyr: 16; heraf har 11 Blødninger. 4 af disse Blødninger er spontane, hos Resten af Dyrene drejer det sig om Blødninger — Hæmatomer — paa Injectionsstederne.

Dette viser, at Dyrene har en vis occult Blødningstendens, som ikke bliver manifest, før der foreligger et Traume.

Lignende Hæmatomer er aldrig iagttaget hos uopererede Kontrol-dyr, som faar Injectioner.

Det er muligt, at en stor Del af de øvrige Dyr har haft lignende Blødningstendens, saaledes at den hæmorrhagiske Diathese i Virkeligheden er langt hyppigere end Tallene viser.

Regner vi kun med de spontane Blødninger, vil det sige, at af 16 Dyr, som viser Resorption af Vitamin A, er der optraadt Blødninger hos $\frac{1}{4}$. Hos 92 Dyr, som ikke resorberer Vitamin A, er der iagttaget Blødning hos ca. $\frac{1}{3}$.

Tallene er saa smaa og Forskellen saa lille, at man maa sige, at *der ikke i dette Materiale er konstateret nogen Sammenhæng mellem Vitamin A Mangel og Blødningernes Fremkomst.*

*Samlet Oversigt over Vitamin A- og Carotin-Dyr med Henblik paa
cholemiske Blødningers Forekomst og Sæde.*

Nr.	Hæmorrh. Diathese	Blødningens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin	pr. os parenteralt	Dosis Enheder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R1	0		0	0			(+)	Fbl. 4	
R2	0		0	0			(+)	»	
R3	0		0	0			(+)	»	
R4	0		0	0			+	»	Kontrol
R5	0		0	0			(+)	»	
R6	+	Pleura	0	0			(+)	»	
R7	0		0	0			(+)	»	
R8	0		0	0			(+)	»	
R9	0		0	0			+	»	Kontrol
R10	0		0	0			(+)	»	
R12	+	Tarm	0	0			(+)	»	
R13	0		0	0			(+)	»	
R14	0		0	0			+	»	Kontrol
R15	+	Lunger	0	0			(+)	»	
R16	+	Subcutis	0	0			(+)	»	
R17	0		0	0			(+)	»	
R18	0		0	0			(+)	»	
R19	0		0	0			+	»	Kontrol
R20	+	Tarm	0	0			0	3143	
R21	+	Tarm	0	0			0	»	
R22	+	Tarm	0	0			0	»	
R23	+	Lunger	0	0			0	»	
R24	+	Pericard.	0	0			0	»	
		Tarm							
R25	0		0				+	Fbl. 4	Kontrol
R279	0		D+A		+	50+165	+	3143	Kontrol
R280	0		0				0	»	Kontrol
R281	0		D+A		+	50+165	+	»	
R282	+	Tarm	D+A		+	50+165	+	»	
R283	+	Tarm	D+A		+	50+165	+	»	
R284	+	Tarm	D+A		+	50+165	+	»	

Nr.	Hemorrh. Diathese	Blodningens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin	pr. os parenteralt	Dosis Eubeder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R297	0		0				0		Kontrol
R298	0		D+A			50-165	+		
R299	0		D+A			50-165	-		
R300	0		D+A			50-165	-		
R326	0		0	0			0		Kontrol
R327	0		D		-	50	-		Kontrol
R328	0		D		-	50	-		
R329	0		D		-	50	-		
R330	0		D		-	50	+		
R306	0		0	0			0		Kontrol
R307	0		D+A		-	50-165	-		
R308	-	Inject sted	D+A		-	50-165	-		
R309	-		D+A		+	50-165	+		
R310	-		D+A		+	50-165	-		
R311	-		D+A		+	50-165	-		
R312	-		D+A		-	50-165	+		
R313	0		0	0			0		Kontrol
R314	0		D+A		-	50-165	+		Kontrol
R315	-		D+A		-	50-165	-		
R316	-		D+A		-	50-165	+		
R317	-	Inj.st. Retro- periton.	D+A		-	50-165	-		
R26	0		A		-	1	0	Fbl. 11	
R27	0		A		-	1	0		
R28	0		A		-	1	0		
R29	0		A		-	1	0		
R30	-	Tarm	A		-	3	0		
R31	0		A		-	3	0		
R32	0		A		-	3	0		
R33	0		A		-	3	0		
R43	0		A		-	1	-		Kontrol

Nr.	Hæmorrh. Dialthese	Blødningens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin	pr. os parenteralt	Dosis Enheder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R44	0		A	+	+	3	+	»	Kontrol
R34	0			+	+	1	0	»	
R37	0			+	+	1	0	»	
R38	0			+	+	1	0	»	
R39	0			+	+	1	0	»	
R40	0			+	+	3	0	»	
R41	0			+	+	3	0	»	
R42	0			+	+	3	0	»	
R45	0			+	+	1	+	»	Kontrol
R46	0			+	+	3	+	»	Kontrol
R47	+	Lunger	A		+	1	0	»	
R48	+	Lunger	A		+	1	0	»	
R49	0			+	+	1	0	»	
R50	0			+	+	1	0	»	
R51	+	Lunger	0	0			0	»	
R52	0		0				0	»	
R54	0		A		+	1	0	»	Kontrol
R55	0			+	+	1	0	»	Kontrol
R56	0		0	0			0	»	Kontrol
R58	0		A		+	1	0	»	
R59	0		A		+	1	0	»	
R60	0		A		+	1	+	»	
R61	0		A		+	3	0	»	
R62	0		A		+	3	0	»	
R63	0		A		+	3	0	»	
R64	0			+	+	1	0	»	
R65	0			+	+	1	0	»	
R66	0			+	+	1	0	»	
R67	0			+	+	3	0	»	
R68	0			+	+	3	0	»	
R69	0			+	+	3	0	»	
R342	0		0	0			0	»	Kontrol
R343	0		A		+	50	+	»	Kontrol

Nr.	Hæmorrh. Diathese	Blødningens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin	pr. os parenteralt	Dosis Enheder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R344	0		A	+		50	0	»	
R345	0		A	+		50	0	»	
R346	0		A	+		50	0	»	
R347	0		A	+		50	0	»	
R348	0		0	0			0	»	Kontrol
R349	0			+	+	50	+	»	Kontrol
R350	0			+	+	50	0	»	
R351	0			+	+	50	0	»	
R352	0			+	+	50	0	»	
R353	0			+	+	50	0	»	
R354	0			+	+	50	0	»	
R361	0		A		+	50	+	»	Kontrol
R362	0		0	0			0	»	Kontrol
R363	0		A		+	50	+	»	
R364	0		A		+	50	+	»	
R365	0		A		+	50	+	»	
R366	0		A		+	50	+	»	
R367	0		0	+	+	50	+	»	Kontrol
R368	0		0	0			0	»	Kontrol
R369	0			+	+	50	+	»	
R370	0			+	+	50	+	»	
R371	0			+	+	50	+	»	
R372	0			+	+	50	+	»	
R197	0		0	0			+	Fbl. 4	Kontrol
R198	0		0	0			(+)	»	
R199	0		0	0			(+)	»	
R200	0		0	0			(+)	»	
R201	0		0	0			(+)	»	
R285	0		0	0			+	»	Kontrol
R286	0		0	0			0	Fbl. 11	Kontrol
R287	0		0	0			0	»	Kontrol
R288	+	Tarm	0	0			(+)	Fbl. 4	
R289	0		0	0			(+)	»	

Nr.	Hæmorrh. Diathese	Blødningens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin	pr. os parenteralt	Dosis Enheder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R290	0		0	0			(+)	»	
R291	0		0	0			(+)	»	
R293	0		0	0			(+)	»	
R294	0		0	0			(+)	»	
R295	0		0	0			(+)	»	
R296	0		0	0			(+)	»	
R301	+	Subcut.	0	0			(+)	»	
R302	0		0	0			(+)	»	
R303	0		0	0			(+)	»	
R383	0		0	0			+	»	Kontrol
R384	0		A	+		1	+	Fbl. 11	Kontrol
R385	0		A	+		1	0	Fbl. 4	
R386	0		A	+		1	0	»	
R387	+	Pleura	A	+		3	0	»	
R388	0		A	+		3	0	»	
R389	0		A	+		50	0	»	
R390	0		A	+		50	+	»	
R391	0		A	+		100	+	»	
R392	+	Periton.	A	+		100	+	»	
R393	0		0	0			+	»	Kontrol
R394	0			+	+	1	+	Fbl. 11	Kontrol
R395	+	Periton.		+	+	1	0	Fbl. 4	
R396	0		0	0			+	»	
R397	+	Periton.		+	+	3	0	»	
R398	0			+	+	3	0	»	
R399	+	Periton.		+	+	50	+	»	
R400	+	Retro- periton		+	+	50	+	»	
R401	0		0	0			+	»	Perforat. fra Tarm t. Galdeveje
R402	0			+	+	100	+	»	
R426	0		0	0			+	»	Kontrol

Nr.	Hæmorrh. Diathese	Blødningens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin	pr. os parenteralt	Dosis Enheder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R427	0		A		+	1	+	Fbl. 11	Kontrol
R428	0			+	+	1	+	»	Kontrol
R429	0		A		+	1	+	Fbl. 4	
R430	0		A		+	1	+	»	
R431	0		A		+	3	+	»	
R432	0			+	+	1	+	»	
R433	0		0	0			+	»	
R434	0			+	+	3	+	»	
R435	0			+	+	3	0	»	
R436	0		0	0			+	»	
R403	0		0	0			+	»	Kontrol
R404	0		0	0			0	Fbl. 11	Kontrol
R405	0		A		+	1	+	»	
R406	0		A		+	1	0	»	
R407	0		A		+	1	0	»	
R408	0		A		+	3	0	»	
R409	0		A		+	3	0	»	
R410	0		A		+	50	0	»	
R411	0		A		+	50	0	»	
R412	0		A		+	100	+	»	
R413	0		A		+	100	+	»	
R414	0		A		+	100	+	»	
R415	0		0	0			+	Fbl. 4	Kontrol
R416	0		0	0			0	Fbl. 11	Kontrol
R417	0			+	+	1	+	»	
R418	0			+	+	1	0	»	
R419	0			+	+	1	0	»	
R420	0			+	+	3	0	»	
R421	0			+	+	3	0	»	
R422	0			+	+	50	0	»	
R423	0			+	+	50	0	»	
R424	0			+	+	100	+	»	
R425	0			+	+	100	+	»	

Nr.	Hæmorrh. Diathese	Blødningsens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin	pr. os parenteralt	Dosis Enheder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R437	0		0	0			+	Fbl. 4	Kontrol
R438	0		0	0			0	Fbl. 11	Kontrol
R439	0		A		+	1	+	»	
R440	0			+	+	1	+	»	
R441	0		A		+	1	+	»	
R442	0		A		+	1	+	»	
R444	0		A		+	3	+	»	
R445	0			+	+	1	0	»	
R446	0			+	+	1	+	»	
R447	0			+	+	3	+	»	
R448	0			+	+	3	+	»	
R449	0		0	0			+	Fbl. 4	Kontrol
R450	0		0	0			(+)	» op.	Kontrol
R451	0		0	0			+	»	Desoxych.
R452	0		0	0			+	»	Desoxych.
R453	0		0	0			+	»	Desoxych.
R454	0		0	0			+	»	Desoxych.
R455	+	Periton.	0	0			+	»	Desoxych.
R456	+	Periton.	0	0			+	»	Desoxych.
R457	0		0	0			+	»	Kontrol
R458	0		0	0			0	Fbl. 11	Kontrol
R459	0		A		+	1	+	»	Kontrol
R460	0			+	+	1	+	»	Kontrol
R461	0		A		+	1	+	»	Desoxych.
R462	0		A		+	1	0	»	Desoxych.
R463	0		A		+	3	+	»	Desoxych.
R464	0		A		+	3	+	»	Desoxych.
R465	0		A		+	3	0	»	Desoxych.
R466	0			+	+	1	0	»	Desoxych.
R468	0			+	+	1	+	»	Desoxych.
R470	0			+	+	3	0	»	Desoxych.
R471	0			+	+	3	+	»	Desoxych.
R472	0			+	+	3	+	»	Desoxych.

Nr.	Hæmorrh. Diathese	Blødningsens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin	pr. os parenteralt	Dosis Enheder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R108	0		A	+		3	0	»	Glycochol.
R109	0		A	+		3	0	»	»
R110	0		A	+		3	0	»	»
R111	0		A	+		3	0	»	»
R112	0		A	+		3	0	»	»
R113	0		A	+		3	0	»	»
R114	0		A	+		3	0	»	»
R115	0			+	+	3	0	»	»
R116	0			+	+	3	0	»	»
R117	0			+	+	3	0	»	»
R118	0			+	+	3	0	»	»
R119	0			+	+	3	0	»	»
R120	0			+	+	3	0	»	»

Fædtanalyse — Dyr.

R167	0	0	0	(+)	Fbl. 4
R168	0	0	0	(+)	»
R169	0	0	0	(+)	»
R170	0	0	0	(+)	»
R171	0	0	0	(+)	»
R172	0	0	0	(+)	»
R176	0	0	0	(+)	»
R177	0	0	0	(+)	»
R178	0	0	0	(+)	»
R148	0	0	0	(+)	»
R151	0	0	0	(+)	»
R156	0	0	0	(+)	»
R173	0	0	0	+	»
R174	0	0	0	+	»
R175	0	0	0	+	»
R183	0	0	0	+	»

Desoxych.

Nr.	Hæmorrh. Diathese	Blødningsens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin	pr. os parenteralt	Dosis Enheder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R185	0		0	0			+	»	»
R473	0		0	0			+	»	»
R474	0		0	0			+	»	»
R305	0		0	0			(+) 3143		

Hypervitaminosis D.

R86	0	+	—	+	Fbl. 4
R87	0	+	—	+	»
R88	0	+	—	+	»
R89	0	+	—	+	»
R129	0	+	—	+	»
R130	0	+	—	+	»
R131	0	+	—	+	»
R132	0	+	—	+	»
R133	0	+	—	+	»
R134	0	+	—	+	»
R144	0	+	—	+	»
R145	0	+	—	+	»
R146	0	+	—	+	»
R147	0	+	—	+	»
R123	0	+	—	+	»
R124	0	+	—	+	»
R125	0	+	—	+	»
R126	0	+	—	+	»
R127	0	+	—	+	»
R135	0	+	—	+	»
R136	0	+	—	+	»
R137	0	+	—	+	»
R138	0	+	—	+	»
R139	0	+	—	+	»
R140	0	+	—	+	»

Nr.	Hæmorrh. Diathese	Blødningens Sæde	Vitamin D Vitamin A	Carotin pr. os	parenteralt	Dosis Enheder	Resorption	Kost	Bemærkninger
R141	0		+	+			+	»	
R90	+	Peri- cardiet	+	+			+	»	
R91	+	Retro- perit. Tarm	+	+			+	»	
R92	+	Periton.	+	+			+	»	
R97	+	Ventr. Bugsaar	+	+			0	»	
R106	+	Lunger. Ventrikel	+	+			+	»	
R107	0		0				0	»	
R98	+	Periton.	+	+			+	»	
R99	0		+	+			+	»	
R100	+	Pleura	+	+			+	»	
R101	0		+	+			+	»	
R102	0		+	+			+	»	
R103	0		+	+			+	»	
R104	0		+	+			+	»	
R105	+	Periton.	0				0	»	

Vender vi nu Opmærksomheden mod foranstaaende Skema, i hvilket Resten af Dyrene med Occlusionsicterus er opført (sammenlign Skemaet Side 167), ser vi følgende Forhold, idet »Resorption« — »Ikke Resorption« som før betegner Reaktion — ikke Reaktion paa det tilførte Vitamin A (Carotin) [(+) for Resorption betegner mangelfuld Resorption af Fødens Vitamin A Indhold, men ikke komplet Vitamin A Mangel — det er ved Optællingen regnet for »ikke Resorption«. Kontrolldyrene er betegnet som saadan, Resten af Dyrene er opereret].

Samlet Materiale.

	Resorption (+)	Ikke Resorption (0)	
Ikke Blødning (0)	123	130	253
Blødning (+)	22	20	42
	145	150	295

eller: da 50 Dyr er uopererede Kontrolldyr:

Operationsdyr.

	Resorption (+)	Ikke Resorption (0)	
Ikke Blødning (0)	91	112	203
Blødning (+)	22	20	42
	113	132	245

Tallene giver umiddelbart, at der heller *ikke i dette Materiale kan paavises nogen Forbindelse mellem manglende Resorption af Vitamin A og Blødningernes Fremkomst.*

Det volder nogen Vanskelighed at rubricere de sidste 40 Dyr — Hypervitaminosedyrene — i Skemaet.

De er opført under Rubriken »+Resorption«, og dette er rigtigt med Henblik paa Vitamin D.

Da det drejer sig om toksiske Doser af dette Vitamin, kan Dyrene imidlertid ikke indgaa i Rubriken »Resorption af Vitamin D« uden Forbehold.

Dyrene er paa Fødbl. 4 og har Choledochusspærring, hvorfor deres Vitamin A Resorption er kompromitteret.

Regner man, som for de øvrige Fødebl. 4-Dyrs Vedkommende, dette for »0 Resorption«, maa man i ovenstaaende Skema korrigere Fordelingen af Dyrene saaledes:

Operationsdyr.

	Resorption (+)	Ikke Resorption (0)	
Ikke Blødning (0)	59	144	203
Blødning (+)	14	28	42
	73	172	245

d. v. s. 19 % Blødninger ved Resorption af Vitamin A

16 % » » manglende Resorption af Vitamin A.

Dette forandrer altsaa intet i ovenstaaende Konklusion.

De postoperative Dødsfald hos Mennesker af cholæmisk Blødning beror efter Petren (1916) i ca. $\frac{1}{3}$ af Tilfældene paa Blødning i Abdominalsaaret eller Bugvæggen; i ca. $\frac{1}{2}$ af Tilfældene paa intra-abdominal Blødning; i ca. $\frac{1}{6}$ af Tilfældene paa Blødning i Ventrikel — Tarm; og i faa Tilfælde paa Blødninger fra andre Slimhinder.

Oftest har Blødningerne som Kilde eller Udgangspunkt Operationssaaret; kun sjældent (Slimhindeblødninger) er de egentlig spontane.

I det foreliggende Dyremateriale er der, som det fremgaar af Skemaerne, Side 167 og Side 247, 337 Rotter opereret med Chole-dochusligatur og -resektion, d. v. s. med Occlusionsicterus; heraf har 69 Dyr Blødninger, d. v. s. 20,5 %.

Til Bedømmelse af Blødningernes Sæde er de opstillet i nedenstaaende Skema, og til Sammenligning er Petren's Materiale indført i Skemaet.

*De cholæmiske Blødnings Sæde og Antal hos Rotter med Occlusionsicterns
til Sammenligning med Petrens Materiale.*

Blødningsernes Sæde	Peri- ton.	Ven- tri- kel, Tarm	Bug- saar	Sub- cut. Væv	Plen- ra	Lun- ger	Retro- peri- ton.	Ve- sica	Peri- car- diet	Endo- car- diet	Galde- blære- -veje	Pelv. ren.	Næ- sens Slimh.	Mun- dens Slimh.
Eget Materiale (Rotter) samlet Antal 69 ...	19	20	2	14	7	9	4	1	2	0	0	0	0	0
Petrens Materiale (Mennesker) samlet Antal 58 ...	24	13	19	4	0	1	3	1	0	1	6	2	1	1

Der er een Forskel paa disse praktisk talt lige store Materialer, Petren's Patienter er opereret under Forløbet af Icterus, mine Dyr er alle opereret, inden Icterus er indtraadt.

Derved forklares den store Forskel paa Antallet af Blødninger i Bugsaaret i de to Materialer.

Petren's Tilfælde viser Traumets store Betydning for Blødningernes Frémkomst ved Hyppigheden af Blødningerne i Bugsaaret og Galdeblære—Galdeveje, noget Dyrematerialet viser for det subcutane Vævs Vedkommende, idet 12 af de 14 subcutane Blødninger fremkom paa Injectionsstedet, hvor Vitaminpræparatet blev indsprøjtet.

Fraregner vi disse, nærmer mine Tal sig mere Petren's Angivelser.

Tallene for Peritoneal- og Ventrikel-Tarmblødninger svarer ret godt til hverandre i de to Materialer, men hos Patienterne er det operative Traume i Mave-Tarmkanalen (Anastomosedannelse) ansvarlig for en Del af Blødningerne.

Pleura- og Lungeblødningerne overgaar i Antal hos Dyrene langt Petren's Angivelser for Mennesker.

I det hele maa man dog sige, at der er nogenlunde Overensstemmelse mellem de to Materialer, hvad Blødningernes anatomiske Sæde angaar; Forskellen betinges væsentligst af Forholdet Trauma—ikke Trauma under Icterus.

Ved Dyresektionerne har Blødningerne præsenteret sig paa følgende Maade:

Ved Abdomens Aabning udstømmer der store Mængder flydende Blod (se Fig. 2), eller Pleurahulen er opfyldt af flydende Blod, som ved Fjernelsen af sternum strømmer ud (der er ogsaa iagttaget Koagler i Pleurarummet).

Ved Abdomens Aabning ses intet flydende Blod, men Ventriklen og (eller) større eller mindre Dele af Tarmkanalen — oftest Colon — er dilateret af gennemskinnende mørke Masser. Ventriklen har ofte været enormt udspilet, opfyldende hele øverste Halvdel af cavum peritonæi. Ved Aabning af Organerne ses disse opfyldt af mørkerødt, flydende Blod eller sorte, grødede Masser, som giver kraftigt positiv Benzidinreaktion (i det hele er Benzidinreaktion anvendt i alle Tvivlstilfælde).

De retroperitonæale Blødninger har præsenteret sig som ud-

bredte Hæmatomer, strækkende sig vidt omkring, op omkring Nyrerne og helt ned i Bækkenet.

De subcutane Blødninger er tidligere beskrevet. I de to Tilfælde, hvor det ikke drejede sig om Injectionshæmatomer, fandtes Hæmatomerne subcutant paa Halsens Forside og Skulderregionen.

I Lungevævet har det drejet sig om direkte iagttagelige Parenchymblødninger (som hos Petren) og i Abdominalsaaret om sivende Udstrømning af lyserødt Blod. Vesica er en Gang iagttaget fyldt med Blod.

Det har i intet Tilfælde været muligt at finde Blødningens Udgangspunkt bortset fra Bugsaaaret og Injectionstederne.

Klinisk optræder Blødningerne hos Patienterne oftest som en langsomt, sivende, kontinuerlig Blødning fra Abdominalsaaret, vedvarende uafhængig af alle terapeutiske Indgreb i Timer eller Døgn til Excitus.

Ved de intraabdominale Blødninger er Billedet oftest af samme Art, langsomt progredierende; men undertiden er Symptomer paa pludselig indsættende akut Anæmi med stærk Paavirkning af Almentilstanden det typiske.

Da de interne Blødninger i Peritonæum, Ventrikel — Tarmkanal og Pleura er langt det hyppigste i mit Dyremateriale, er netop det sidste Billede typisk for de lethale Blødninger hos Rotterne.

Der er intet, som forud melder den truende Fare. Dyrene er naturlige, livlige, æder og drikker normalt, og naar man 1—2 Timer efter atter inspicerer Dyrestalden, er et eller flere Dyr døde eller moribund i dyb Anæmi; ofte har de kvitteret store Mængder Blod pr. anum.

For de subcutane Blødningers Vedkommende har Forholdet været det, at der straks ved de første Injectioner har dannet sig betydelige Hæmatomer paa Stedet med sivende Blødning gennem Stikkanalen ved de senere Injectioner.

Varigheden af Icterus er hos Mennesker — som gentagne Gange nævnt — af største Betydning for Blødningernes Fremkomst. Det samme gælder Dyrene, hvor Blødningerne hyppigst er indtraadt i 3.—4. Uge efter Operationen eller senere, men iøvrigt kan de optræde under hele Forløbet og er tidligst iagttaget efter en Varighed af Icterus paa 3 Dage (R155 — stor intraperitoneal Blødning).

Sammenfattende maa man sige, at der er god Overensstemmelse i de cholæmiske Blødningers Klinik og pathologiske Anatomi hos Mennesker og Dyr (Rotter), men det skal fremhæves, at de egentlig spontane Blødninger er hyppigere hos de anvendte Dyr end hos Patienter med Choledochusspærring.

Der synes ikke hos Rotter med Choledochusspærring at være nogen Aarsagssammenhæng mellem Vitamin A Mangel og Blødningernes Fremkomst, hvorimod Vitamin D Mangel maaske kan være medvirkende Faktor i de cholæmiske Blødningers Æthiologi ved Choledochusspærring.

Efter at denne Afhandling var indleveret til Fakultetets Bedømmelse, fremkom et Disputatsarbejde af Fritz Schönheyder: »Nogle Undersøgelser over den biologiske Virkning og Standardiseringen af det antihæmorrhagiske Vitamin K.« (Kbhvn. 1936). Vitamin K er et fedtopløseligt Vitamin, der særligt findes i Svineleverfedt, men ogsaa i Planteriget. Det er af Betydning for Blodets Koagulation hos Kyllinger. Mangelsygdommen viser sig bl. a. ved Blødninger i det subcutane Væv og talrige andre Steder. Koagulations-tiden er forlænget.

Vitaminet angives kun at have Betydning for Kyllinger; skulde Betydningen efter senere Undersøgelser kunne udstrækkes til ogsaa at gælde andre Dyr, er det muligt, at vi her staar over for den søgte Faktor i de cholæmiske Blødningers Æthiologi, og nye Undersøgelser maa da sætte ind her.

6) KONKLUSION

Arbejdets Hovedresultater er følgende:

- 1) Ved Occlusionsicterus (Galdemangel i Tarmen) hos Albino-Rotter er Resorptionen af Fedt fra Tarmkanalen nedsat.
- 2) Ved Occlusionsicterus (Galdemangel i Tarmen) hos Albino-Rotter er den resorptive Virkning af Vitamin D, Vitamin A og Carotin indgivet pr. os nedsat.
- 3) Denne nedsatte resorptive Virkning af de nævnte Stoffer ved Occlusionsicterus hos Albino-Rotter skyldes nedsat Resorption fra Tarmkanalen.
- 4) Den nedsatte Resorption fra Tarmkanalen af Vitamin D, Vitamin A og Carotin hos Albino-Rotter med Occlusionsicterus skyldes Mangel paa Galde (Galdehyre) i Tarmen, ikke den icteriske Tilstand.
- 5) Resorptionen fra Tarmkanalen af de nævnte fedtopløselige Stoffer følger ved Occlusionsicterus hos Albino-Rotter Betingelserne for Resorptionen af Opløsningsmidlet, Fedt, men at Galde-syrerne kan have en Virkning direkte paa Vitaminet, kan ikke udelukkes.
- 6) Der kan ikke paavises nogen Aarsagssammenhæng mellem Op-træden af cholæmisk, hæmorrhagisk Diathese og nedsat Resorp-tion fra Tarmkanalen af Vitamin A og Carotin hos Albino-Rotter med Occlusionsicterus; derimod er det muligt, at den nedsatte Resorption af Vitamin D ikke er uden Betydning i saa Henseende.
- 7) Der er god klinisk og pathologisk anatomisk Overensstemmelse mellem de cholæmiske Blødningers Forekomst hos Mennesker og hos Albino-Rotter med eksperimentel Occlusionsicterus.

7) RÉSUMÉ

Indledning.

Der redegøres for Problemstillingen.

I.

Der gives en Fremstilling af Galdens extrahepatiske Funktioner, d. v. s. Galdens Funktioner i Tarmkanalen baseret paa Litteraturstudier. Der er her særlig lagt Vægt paa Galdens Betydning for Fedtstoffordøjelsen, mens de øvrige Funktioner kun er kortere omtalt.

II.

Tidligere Undersøgelser.

Der gives en paa Litteraturstudier baseret Redegørelse for Galdens Betydning for Resorptionen af de fedtopløselige Stoffer, Vitamin D, Vitamin A og Carotin. Det fremhæves, at de eksperimentelle Data til Bedømmelse af dette Problem kun er faa og først i det sidste Par Aar er ført ind i for Vitaminundersøgelser rationelle Baner.

Egne Undersøgelser.

- 1) Der gives en Fremstilling af den almindelige Teknik, som har været anvendt til de eksperimentelle Undersøgelser.

Der er benyttet Albino-Rotter, som har frembudt særligt gunstige Betingelser for Vitaminundersøgelser paa Grund af det rationelle Opdræt, som netop tager Hensyn til de for Vitaminstudier nødvendige specielle Forhold.

De benyttede Kostformer har været Gudjonssons Fødebl. 4, en normal Avlsdyrkost; Fødebl. 11, en af Statens Vitamin-Laboratorium i København fremstillet Vitamin A-fri Kost; og McCollums rachitogene Kost 3143.

De benyttede Vitaminpræparater omtales. Den operative Teknik (Choledochusligering og -gennemskæring) beskrives detaillert. Den histologiske, analytiske, røntgenologiske Teknik gennemgaas, ligesom der gives en Fremstilling af Vaginalsekretundersøgelse og Sektionsteknik.

- 2) Occlusionsicterus hos Rotter paa Fødebl. 4 undersøges. Der kan ikke under Forløbet paavises Tegn paa avitaminosis A eller D, idet de klassiske Symptomer bruges som Indikatorer.

Ved Stofskifteundersøgelser vises, at Fedtresorptionen fra Tarmkanalen er nedsat ved Occlusionsicterus, og det fremhæves, at Betingelserne for Optræden af Avitaminosesymptomerne saaledes er til Stede.

- 3) Resorption af Vitamin D ved Occlusionsicterus undersøges.

Ved Indgift af toksiske Doser Vitamin D pr. os til Rotter paa Fødebl. 4 med Choledochusspærring og Occlusionsicterus vises, at Resorptionen af Vitamin D fra Tarmkanalen ikke er ophævet, men at den resorptive Virkning er nedsat.

Som Indikator paa Virkningen er benyttet Almensymptomer, specielt Vægttab, samt histologisk paaviselig Forkalkning i forskellige Organer.

Med røntgenologisk kontrolleret Rachitis som Indikator paavises, at den resorptive Virkning af ikke toksiske Doser Vitamin D indgivet pr. os er nedsat ved Occlusionsicterus.

Ved parenteral Indgift af Vitamin D i ikke toksiske Doser vises, at den nedsatte resorptive Virkning af Vitamin D under de nævnte Forhold skyldes nedsat Resorption fra Tarmkanalen.

Ved Indgift af smaa Doser Vitamin D + Desoxycholsyre pr. os vises, at den nedsatte Tarmresorption ved Occlusionsicterus skyldes Mangel paa Galde (specifik Galdebestanddel) i Tarmkanalen.

Der er stadig som Indikator paa Vitamin D Virkningen benyttet røntgenologisk kontrolleret Rachitis.

Det vises, at selve det operative Indgreb og den universelle Æthernarkose er uden Indflydelse paa Tarmresorptionen af Vitamin D.

Det viser sig ved Gennemgang af det opererede Dyremateriale med Rachitis paa McCollum Kost, at en Del af Dyrene har frembudt Tegn paa Vitamin A Mangel til Trods for, at Kostens Indhold af Vitamin A (Carotin) under normale Forhold er sufficient.

Der er spredt i Materialet forekommet Xerophthalmi, Tungeabsces, andre Infektioner, Urinvejskonkrementer. Alle opererede Dyr har tillige vist Vægtstandsning — Vægttab, skønt Dyr paa McCollumkost under normale Forhold vokser praktisk talt normalt.

4) Resorptionen af Vitamin A og Carotin ved Occlusionsicterus undersøges.

Det beskrevne Forhold, at Rotter med Occlusionsicterus paa McCollum Kost viser Tegn paa avitaminosis A trods Kostens sufficente Indhold af det paagældende Vitamin, tages op til nærmere Undersøgelse.

Det fremhæves, at dette Forhold ikke tidligere er beskrevet i Litteraturen.

Dyrenes Vægtkurve ligner den A avitaminotiske Rottes, og da dette Fænomen er konstant hos alle de opererede Dyr, sætter man ind her med sine Undersøgelser.

Ud fra den Tankegang, at den nedsatte Fedtresorption ved Galdemangel i Tarmen kunde gøre Kosten kalorisk utilstrækkelig til normal Vækst, undersøges ved Dækning af Fedttabet med Glukose, hvis Resorption er upaavirket af Galdemanglen, om man faar normal Vækst. Dette er ikke Tilfældet.

Parenteralt tilførte Vitamin A + Glukose pr. os giver derimod Vægtstigning.

Der konkluderes derfor, at Dyrenes Resorption fra Tarmkanalen af Vitamin A (Carotin) er kompromitteret ved Occlusionsicterus.

Ved oral Indgift af Vitamin A eller Carotin til Rotter med Occlusionsicterus vises, at den resorptive Virkning af disse Stoffer er nedsat.

Som Indikatorer paa Virkningen af det tilførte Vitamin er dels anvendt de klassiske avitaminosis A Symptomer, dels Kolpokeratose.

Ved Hjælp af Kolpokeratosen vises det, at Rotter paa Fødebl. 4 med Occlusionsicterus, paa hvilke man som nævnt ikke kunde paavise avitaminosis A ved de første Forsøg, alligevel har en relativ Avitaminose, idet Dyrene udvikler konstant Kolpokeratose trods Kostens sufficente Indhold af Vitamin A. Dette er ikke tidligere beskrevet i Litteraturen.

Det eftervises, at Moores Prøve til Vitamin A Bestemmelse i Levervæv er uegnet for de foreliggende Undersøgelser.

Ved parenteral (subcutan) Indgift af Vitamin A eller Carotin vises, at den nedsatte resorptive Virkning af disse Stoffer skyldes nedsat Resorption fra Tarmkanalen ved Occlusionsicterus. Der er benyttet de samme Indikatorer som ved oral Indgift.

Ved Indgift af smaa Doser Vitamin A eller Carotin + Galdesyre (Desoxycholsyre) pr. os vises, at den nedsatte Tarmresorption ved Occlusionsicterus skyldes Mangel paa Galde (specifik Galdebestanddel) i Tarmkanalen. Indikatorerne har stadig været de samme.

Det eftervises, at selve Operationen og Æthernarkosen er uden Indflydelse paa Resorptionen af saavel Vitamin A som Carotin fra Tarmkanalen.

- 5) Paa Basis af Litteraturen gives en kort Fremstilling af en Del Data, kliniske og eksperimentelle, til Belysning af Spørgsmaalet cholæmiske Blødningers Æthiologi.

Der er iagttaget cholæmisk Blødning hos 20,5 % af de opererede Dyr med Occlusionsicterus.

Paa Basis af den talmæssige Opgørelse af dette Materiale vises det, at der ikke kan iagttages Aarsagssammenhæng mellem nedsat Resorption af Vitamin A eller Carotin og Blødningernes Fremkomst, hvorimod der muligvis kan være en saadan Sammenhæng mellem de cholæmiske Blødninger og den nedsatte Vitamin D Resorption.

Det vises ved Sammenligning mellem klinisk Patientmateriale beskrevet i Litteraturen og det foreliggende opererede Dyrmateriale, at der er god Overensstemmelse mellem de cholæ-

miske Blødningers Klinik og pathologiske Anatomi hos Mennesker og de anvendte Dyr.

Der er ialt anvendt 456 Dyr til Forsøgene og udført 56 Forsøgsrækker. 348 af disse Dyr er opereret; paa 337 Dyr er der gjort Laparotomi med Choledochusligering og -gennemskæring, paa 11 Dyr er der kun udført Laparotomi. 108 Dyr har været uopererede Kontrol dyr.

6) I en Konklusion anføres Arbejdets Hovedresultater.

SUMMARY

Introduction.

An account is given of the position occupied by the problem.

I.

The extra-hepatic functions of the bile are described, i. e. its functions in the alimentary canal as revealed by a study of literature. Particular stress is laid upon the importance of the bile in the digestion of fats. The other functions are only taken up briefly.

II.

Previous investigations.

On the basis of a study of literature, an account is given of the importance of bile for the assimilation of the fat soluble elements, vitamins D and A, and carotin.

It is emphasised that there are very few experimental data by which to judge this problem for it is only during recent years that they have been introduced into the scientific investigation of vitamins.

Personal investigations.

1) The general technic used in the experiments is described.

White rats, well adapted to vitamin research, were used. These rats had been scientifically raised, with an eye to the special conditions necessary in a study of vitamins.

The kinds of food given were Gudjonsson's »Diet 4« for breeding rats, Diet No. 11, a vitamin A-free product from the State Vitamin Laboratory in Copenhagen, and McCollum's rachitogenic Diet No. 3143.

The vitamin preparations are discussed and the surgical technic (choledochus ligation and severing) are described in detail. The

histological, analytical and roentgenological technic is gone over. Examination of the vaginal smear, and autopsy technic are also described.

2) Obstructive jaundice in rats fed on »Diet 4« was investigated.

Although the classic symptoms were used as indicators, it was impossible to show any sign of A or D avitaminosis during the course of the disease.

Metabolic examinations proved that the absorption of fats from the intestinal tract is reduced during obstructive jaundice. It is pointed out that the conditions for the appearance of avitaminosis were present.

3) The absorption of vitamin D in cases of occlusional icterus was investigated.

When given a toxic dose of vitamin D per os, rats fed on »Diet 4«, and with a choledochus ligature and occlusional icterus, revealed that absorption of vitamin D from the intestinal tract does not cease, but is reduced.

General symptoms such as loss of weight and histologic evidence of calcification in various organs, were used as effect-indicators.

Using roentgenogram controlled rickets as an indicator, it is shown that the absorbent effect of non-toxic doses of vitamin D given per os, is reduced in occlusional icterus.

Upon parenteral administration of non-toxic doses of vitamin D, it is seen that the decreased effect under the above-mentioned conditions is due to reduced absorption from the intestinal tract.

Small doses of vitamin D + desoxycholic acid per os, shows that the decreased intestinal absorption in obstructive jaundice is caused by a lack of bile (definite element of the bile) in the intestinal tract. X-ray controlled rickets was constantly used as an indicator of the effect of vitamin D.

It is seen that even the operation and the general ether narcosis did not exert any influence upon the intestinal absorption of vitamin D.

Upon examination of the material from the rachitic animals operated upon (i. e. those having been fed on McCollum's diet) we found that despite the fact that under normal conditions the amount of vitamin A (carotin) in the food was sufficient, a number of animals had developed symptoms of vitamin A deficiency.

Occasional cases of xerophthalmia, abscess of the tongue, other infections, and concrements in the urinary tract were observed in our material. Moreover all of the animals operated upon had ceased gaining, or else had lost weight. This was true in spite of the fact that, under normal circumstances, animals fed on McCollum's food exhibit nearly normal growth.

4) The absorption of both vitamin A and carotin in obstructive jaundice was investigated.

The fact (see above) that, although there is sufficient vitamin A in McCollum's Diet No. 3143, rats suffering from occlusional icterus displayed signs of A-avitaminosis, was looked into more closely.

It is pointed out that this condition has never before been described in literature.

The weight curves resemble those of rats with a deficiency of vitamin A. Since this phenomenon was constant in all the animals operated upon, we began our experiments here. In view of the fact that the decreased fat absorption in cases of insufficient bile, may possibly make the food so deficient in calories that it does not permit normal growth, we investigated whether the latter could be achieved if the loss of fat was counterbalanced by the administration of glucose, the assimilation of which is unaffected by bile deficiency.

It was, however, impossible to bring the weight up to normal.

On the other hand, vitamin A, administered subcutaneously, + glucose, given orally, caused an increase in weight.

Therefore we concluded that the assimilation of vitamin A (carotin) from the intestinal tract is interfered with in occlusional icterus.

Vitamin A or carotin given orally to rats with obstructive jaundice, showed that the absorbent action of both substances was reduced. The classic A-avitaminosis, or sometimes colpokeratosis, were used as indicators of the effect of the administered vitamin.

The colpokeratosis from which Diet 4 fed animals with obstructive jaundice suffered, proved to be chronic. This shows that despite sufficient vitamin A in their food, they must have had a certain degree of avitaminosis even though, as said before, this was not visible at the time of the first examination.

This has not been described in literature previously.

Moore's test for the determination of vitamin A in hepatic tissue did not prove to be suited to our experiments.

Through parenteral (subcutaneous) administration of vitamin A or carotin, it was observed that the decreased absorbent effect of these substances is due to reduced assimilation from the intestinal tract, caused by occlusional icterus. The same indicators were used all the time.

It is demonstrated that even the operation and the ether narcosis had no influence upon the assimilation of vitamin A and carotin from the intestines.

5) Based on literature, a short account of clinical and experimental data is given in order to throw light upon the question, of the etiology of cholaemic hemorrhage.

In 20,5 % of the animals with obstructive jaundice, cholaemic hemorrhage was observed.

On the basis of the numerical compilation of this material, it is proved that no causal connection is visible between the reduced assimilation of vitamin A or carotin and the occurrence of hemorrhage.

On the other hand, it is possible that such a connection exists between cholaemic hemorrhage and the decreased absorption of vitamin D.

A comparison between the clinical material described in literature (patients), and that at hand (animals operated upon), shows that there is great similarity between the clinical features and pathological anatomy of cholaemic hemorrhage in man and the animals examined.

A total of 456 animals were used in these experiments which consisted of 56 series. 348 were operated upon. In 337, laparotomy with ligation and severing of the choledochus duct was performed; in 11, laparotomy only. The 108 control animals were not operated upon.

6) The main results of the work are given in the conclusion.

8) LITTERATUR

1. **Abelmann, M.**: Ueber die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation. — Dissertat. Dorpat 1890.
2. **Aberle, S. B. D.**: Continual Cornified Vaginal Cells as an Index of Avitaminosis A in Rats. — Journ. Nutrit. 6, 1—10, 1933.
3. **Adenot**: Osteomalacie chez une chienne porteuse d'une fistule biliaire infectée. — Gazette medecine & chir. 82, 978, 1900.
4. **Adler, A. & W. Brehm**: Gallestudien. Methode der dauernden Gewinnung absolut steriler Gesamtgalle bei Hunden. — Zschr. gesamt. exp. Mediz. 48, 148—153, 1926.
5. **Albu, G.**: Zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion. — Berlin Klin. Wschr. 866—867 og 891—894, 1900.
6. **Allen, G. D.**: The determination of the bile salts in urine by means of the surface tension method. — Journ. Biol. Chemistr. 22, 505—524, 1915.
7. **Arnsperger, L.**: Die chirurgische Bedeutung der Icterus. — Bruns Beitr. kl. Chir. 48, 673—779, 1906.
8. **Auerback, F. & Hans Pick**: Die Alkalinität von Pankreassaft und Darmsaft lebender Hunde. — Arbeit. kaiserlich. Gesundheitsamt, 43, 155—186, 1913.
9. **Baumgartner, L., E. King & I. Page**: Die Abnahme der Knochenphosphatase bei Überfütterung mit bestrahltem Ergosterin. — Biochem. Zschr. 213, 170—176, 1929.
10. **Beckwith, T. D.**: Direct injection of B. typhosus into the gallbladder. — Journ. Infect. Diseas. 31, 468—473, 1922.
11. **Beckwith, T. D. & R. H. Lyon**: The viability and growth of B. typhosus in bile. — Journ. Infect. Diseas. 28, 62—66, 1921.
12. **Beloussow, P. N.**: Ueber die Folgen der Unterbindung des duct. choledochus. — Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 14, 200—211, 1881.
13. **Berard & Collin**: De l'exstirpation du pancreas. Memoire sur les effets de l'exstirpation du pancreas. — Gazette hebdom. IV, 1858. Cit. e. Zschr. ration. Mediz. (Henle), 3, 204—205, 1858.
14. **Bernard, Cl.**: Memoire sur le pancreas et sur le rôle du suc pancreatique dans les phenomenes digestifs. — Paris, 1856. Pg. 80 ff.
15. **Bidder, F. & Schmidt, C.**: Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. — Mitau & Leizig. 1852.

16. **Billard, G. & Dieulafoy:** Sur l'abaissement de la tension superficielle des liquides par les sels biliaires et les savons. — *Compt. rend. Soc. Biolog.* 54, 245—247, 1902.
17. **Billard, G. & Dieulafoy:** Influence de la dilution aqueuse de la bile sur la tension superficielle. — *Compt. rend. Soc. Biolog.* 54, 325—326, 1902.
18. **Blegvad, O.:** Parenteral Vitaminbehandling af Xerophthalmi. — *Ugeskr. f. Læger*, 85, 942—943, 1923.
19. **Bloch, C. E.:** Fortsatte kliniske Undersøgelser over Sygdomme, der opstaar som Følge af A-Stof Mangel. — *Ugeskr. f. Læger*, 783—786, 1924.
20. **Bloch, C. E.:** Lyset og A-Stoffet. — *Ugeskr. f. Læger*, 87, 1183—1186, 1925.
21. **Bloch, C. E.:** Er Infantilismus intestinalis en Avitaminose? — *Norsk Mag. f. Lægevid.* 91, 1055—1061, 1930.
22. **Blondlot, N.:** Recherches sur la digestion des matieres grasses suivies de considerations sur la nature et les agents du travail digestif. — *Annals Scienc. naturel.* 2, 285—320, 1854.
23. **Blondlot, N.:** Inutilité de la bile dans la digestion. — *Memoires societ. Scienc. lettre et arts*, 50—63, Nancy 1851.
24. **Bloor, W. R.:** The utilization of fat in the animal body. — *Journ. Metabol. Research.* 4, 549—574, 1923.
25. **Boldyreff, W.:** Das fettspaltende Ferment des Darmsaftes. — *Ztrbl. Physiol.* 18, 460—461, 1904.
26. **Boldyreff, W.:** Die Lipase des Darmsaftes und ihre Charakteristik. — *Zschr. physiol. Chem.* 50, 394—413, 1906—07.
27. **Bomskov, Chr.:** Methodik der Vitaminforschung. Leipzig 1935.
28. **Brakefield, J. L. & Carl L. A. Schmidt:** Studies on the synthesis and elimination of certain bile components in obstructive jaundice. — *Journ. Biol. Chem.* 67, 523—546, 1926.
29. **Brodie, B. D.:** Observations on the effects produced by the bile in the process of digestions in a letter to the editor. — *Quaterl. Journ. Scienc. Literat. Arts.* 14, 341—344, 1823.
30. **Browning, Ethel:** The Vitamins. Monografi. London & Baltimore 1931.
31. **Bruno, G. G.:** La bile comme agent important de la digestion. — *Thèse Scit. Petersbourg* 1898.
32. **Bruno, G. G.:** L'excitabilité spécifique de la muqueuse du tube digestif. — *Archiv Scienc. Biolog. Scit. Petersbourg.* 7, 87—142, 1899.
33. **Brücke, E.:** Ueber die physiologische Bedeutung der teilweise Zerlegung der Fette im Dünndarm. — *Wiener Sitzungsberichte.* 61, II Abt. 362, 1870.
34. **Buehbinder, W. & Ruth Kern:** Growth factor in faulty calcification in experimental obstructive jaundice. — *Proc. Soc. Exp. Biolog. Medic.* 25, 104, 1927—28.
35. **Buglia, G.:** Einfluss der Gallensalze auf die Pankreasverdauung der Stärke. — *Biochem. Zschr.* 25, 239—256, 1910.

36. **Capper, N. S., McKibbin & Prentice:** Carotene and Vitamin A. — The conversion of Carotene into vitamin A by fowl. — *Biochem. Journ.* 25, 265—274, 1931.
37. **Carr, F. H. & E. A. Price:** Colour reactions attributed to vitamin A. — *Biochem. Journ.* 20, 497—500, 1926.
38. **Collazo, J. A., P. Rubino & B. Varela:** Knochenbildung und Wachstumsstörungen bei der Hypervitaminosis D. — *Archiv pathol. Anatom. Physiol.* 274, 281—293, 1930.
39. **Coquelet, O.:** Bile et coagulation du sang. — *Compt. rend. Sociét. Biolog.* 109, 977—979, 1932.
40. **Corson, W. C., G. F. Irwin & R. A. Philips:** The shortening of the coagulation time of the blood by irradiated ergosterol. — *Proc. Societ. exp. Biolog. Medic.* 27, 488—490, 1929—30.
41. **Coward, K.:** The influence of vitamin A deficiency on the oestrus cycle of the rat. — *Journ. Physiol.* 67, 26—32, 1929.
42. **Coward, K., B. G. E. Morgan & F. J. Dyer:** The influence of vitamin A deficiency on the oestrus cycle of the rat. — *Journ. Physiol.* 69, 349—352, 1930.
43. **Croner, W.:** Versuche über Resorption von Fette im Dünndarm. — *Biochem. Zschr.* 33, 97—136, 1910.
44. **Cunningham, R. H.:** Absorption of fat after ligation of the biliary and pancreatic ducts. — *Journ. Physiol.* 23, 209—216, 1898—99.
45. **Dastre, A.:** Recherches sur la bile. — *Archiv Physiol. normal pathol.* 2, 315—330, 1890.
46. **Dastre, A.:** Operation de la fistule biliaire. — *Archiv Physiol. normal pathol.* 2, 714—723, 1890.
47. **Dastre, A.:** Recherches sur les variations diurnes de la secretion biliaire. — *Archiv Physiol. normal pathol.* 2, 800—809, 1890.
48. **Dastre, A.:** Contribution a l'etude de la digestion des graisses. — *Archiv Physiol. normal pathol.* 3, 186, 1891.
49. **Dastre, A.:** Recherches sur l'utilisation des aliments gras dans l'intestin. — *Archiv Physiol. normal pathol.* 3, 211—223, 1891.
50. **Delezenne, M. C.:** L'action favorisante de la bile sur le suc pancreatique dans la digestion de l'albumine. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 54, 592—594, 1902.
51. **Dieterich, Hans:** Die porotische Malacie nach Gallefisteln. — *Bruns Beiträge klin. Chir.* 134, 530, 1925.
52. **Djorup, Frans:** Om den idiopathiske Choledochusdilatation. — *Hosp.tid.* 73, 473—483, 1930.
53. **Djorup, Frans:** Om idiopathisk Choledochusdilatation. — *Förh. vid Nord. kirurg. Förenings 19. möte, Stockholm.* 302—305, 1933.
54. **Donath, H.:** Ueber Aktivierung und Reaktivierung des Pankreassteapsins. — *Hoffm. Beiträge chem. Physiol. Pathol.* 10, 390—410, 1907.
55. **Doyon, M.:** Modifications de la coagulabilité du sang consecutive a la destruction du foie. Pathogenie des hemorrhagies symptomatiques

- des affections du foie. — Journ. Physiol. Pathol. generale 7, 639—649, 1905.
56. **Doyon, M. & J. Billet:** Rapport entre l'incoagulabilité du sang et les lésions hépatiques dans l'intoxication subaiguë par le chloroform. — Compt. rend. Soc. Biol. 58, 852—853, 1905.
 57. **Doyon, M. & N. Kareff:** Effect de l'ablation du foie sur la coagulabilité du sang. — Compt. rend. Académ. Scienc. 1007—1008, 1904.
 58. **Doyon, M. & Petitjean:** Lésions hépatiques et modifications de la coagulabilité du sang provoquées par l'injection de serum hépatotoxique. — Compt. rend. Soc. Biol. 58, 427—430, 1905.
 59. **Düttmann, G.:** Die Veränderung des Säure — Basengleichgewichtes nach Gallen fisteln und ihre Bedeutung bei der Entstehung der sog. porotische Malazie. — Bruns Beiträg. klin. chir. 139, 720, 1927.
 60. **Eberle, J. N.:** Physiologie der Verdauung nach Versuchen. — Würzburg. 1834.
 61. **Erdmann, L. C.:** Beobachtungen über die Resorptionswege in der Schleimhaut des Dünndarms. — Diss. Dorpat, 1867.
 62. **Euler, van H. & E. Klusmann:** Zur Biochemie der Carotinoide und des Vitamin C (Ascorbinsäure). — Zschr. Physiol. Chem. 219, 215—223, 1933.
 63. **Evans, H. & K. Bishop:** On an invariable and characteristic disturbance of reproductive function in animals reared on a diet poor in fat soluble vitamin A. — Anatom. Record 23, Proc. 17, 1922.
 64. **Evans, H. & K. Bishop:** Oestrus and ovulation in the rat from a large group of animals on a standard diet. — Anatom. Record. 23, Proc. 18, 1922.
 65. **Evans, H. & G. O. Burr:** The anti-sterility vitamine fat soluble E. — Memoir. Univers. Californ. 8, pg. 13—15, 1927.
 66. **Fiessinger, N. & L. Roudowska:** Dissemblances anatomopathologiques de la cirrhose biliaire de l'homme et de la cirrhose biliaire expérimentale. — Compt. rend. Soc. Biol. 75, 470—471, og 524—525, 1913.
 67. **Fortunatow, A.:** Ueber die Fettresorption und histologische Structur der Dünndarmzotten. — Archiv. ges. Physiol. 14, 285—292, 1877.
 68. **Frerichs:** Die Verdauung. — Wagners Handwörterbuch der Physiologie, 3, Abt. 1. 846—850, 1846.
 69. **Freudenthal, Poul:** Experimental Rickets. Investigations on the growth-promoting fatsoluble vitamin, specially elucidated by its relation to experimental rickets. — Disp. Kobenhavn 1927.
 70. **Frouin, Alb:** Saponification des graisses neutres dans l'intestin isolé, action favorisante de la bile. — Compt. rend. Soc. Biol. 61, 665, 1906.
 71. **Fürth, Otto & J. Schütz:** Ueber die Bedeutung der Gallensäure für die Fettverdauung. — Ztbl. Physiol. 20, 47, 1906.
 72. **Fürth, Otto & J. Schütz:** Ueber den Einfluss der Galle auf die fett-eiweisspaltenden Fermente des Pankreas. — Hoffmeister. Beiträg. chem. Physiol. Pathol. 9, 28—49, 1907.

73. **Gad, Joh.:** Zur Lehre von der Fettresorption. — *Archiv. Anat. Physiol.* (physiol. Abt.) 181—205, 1878.
74. **Garnier, Ch.:** Recherche de la lipase dans les urines pathologiques. Dedoublement de la monobutyryne par l'urine icterique. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 55, 1064—1066, 1903.
75. **Garnier, Ch.:** Action des composés biliaries sur la monobutyryne. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 55, 1180—1181, 1903.
76. **Gerhardt, D.:** Ueber Leberveränderungen nach Gallengangsunterbindung. — *Archiv exp. Pathol. Pharmacol.* 30, 1—20, 1892.
77. **Glaessner, K.:** Ueber menschliches Pankreassekret. — *Zschr. physiol. Chem.* 40, 465—479, 1903—04.
78. **Greaves, J. D. & Carl L. A. Schmidt:** Studies on calcium and phosphorus in bile-fistula dogs. — *Proc. Societ. exp. Biolog. Medic.* 29, 373—377, 1931—32.
79. **Greaves, J. D. & Carl L. A. Schmidt:** The rôle played by bile in the absorption of vitamin D in the rat. — *Journ. biol. Chem.* 102, 101—112, 1933.
80. **Greaves, J. D. & Carl L. A. Schmidt:** On the absorption and utilization of carotene in jaundiced and in choledochocolostomized vitamin A-deficient rats. — *Journ. biol. Chem.* 105, Proc. 31—32, 1934.
81. **Greaves, J. D. & Carl L. A. Schmidt:** Further experiments on the rôle played by bile in the absorption of vitamin D in the rat. — *Universit. Californ. Public. Physiol.* 8, 43—48, 1934.
82. **Greaves, J. D. & Carl L. A. Schmidt:** The action of viosterol in jaundiced rachitic rats. — *Universit. Californ. Public. Physiol.* 8, 49—60, 1934.
83. **Greaves, J. D. & Carl L. A. Schmidt:** The effect of jaundice on the vaginal smear picture and pregnancy of the rat. — *Amer. Jour. Obstr. Gynecol.* 27, 570—571, 1934.
84. **Gröper, E.:** Ein Beitrag zur Lehre von der Fettresorption. — *Archiv. anat. Physiol.* (physiol. Abt.) 505—523, 1889.
85. **Gudjonsson, Sk. V.:** Om Tarmpassagens Hastighed hos Rotter paa normal og paa mangelfuld Forsøgskost. — *Hosp.tid.* 70, 1225—1242, 1927.
86. **Gudjonsson, Sk. V.:** Ueber den Darmdurchgang bei normalen jungen Ratten. — *Zschr. ges. exp. Mediz.* 71, 220—228, 1930.
87. **Gudjonsson, Sk. V.:** Xerophthalmia in rats and »periocular reaction«. — *Acta ophtalmolog.* 8, 184—205, 1930.
88. **Gudjonsson, Sk. V.:** »Diet 4« for breeding rats. for work on vitamin A. — *Biochem. Journ.* 24, 1591—1594, 1930.
89. **Gudjonsson, Sk. V.:** Experiments on vitamin A-deficiency in rats and the quantitative determination of vitamin A. — *Disp. København* 1930.
90. **Guldager, Axel:** Om de toksiske Virkninger af Vitaminpræparater, især D-Vitaminet. — *Dansk Med. Selsk. Forh. Hosp.tid.* 32, 59—63, 1934.

91. **Gullbring, A.:** Ueber die Taurocholeinsäure der Rindergalle. — Zschr. physiol. Chem. 45, 448—458, 1905.
92. **Haller, A.:** Elementa physiologiae, Bd. 6, Lausanne 1757—82. Cit. e. Teichmann: Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption. Diss. Breslau, 1891.
93. **Hallion, L. & H. Nepper:** Influence excitomotrice de la bile sur l'intestin. — Compt. rend. Soc. Biol. 63, 182—184, og 254—257, 1907.
94. **Hammarsten, H.:** Untersuchungen einiger hochmolekularer Elektrolyte mit Hinsicht auf ihre Bedeutung in der Zelle. — Biochem. Zschr. 147, 481—543, 1924.
95. **Hamsik, A.:** Ueber den Einfluss der Galle auf die durch Pankreas- und Darmlipase bewirkte Fettsynthese. — Zschr. physiol. Chem. 65, 232—245, 1910.
96. **Harley, V.:** On the bracking up of fat in the alimentary canal under normal circumstances. and in the absence of the pancreas. — Proc. Royal Societ. London. 61, 249—265, 1897.
97. **Harris, L. & Th. Moore:** Hypervitaminosis and vitamin balance. — Biochem. Journ. 23, 261—273, 1929.
98. **Harris, L. & C. Steward:** The effect of excessive doses of irradiated ergosterol on the calcium and phosphorus content of the blood. — Biochem. Journ. 23, 206—209, 1929.
99. **Hedon, E.:** Sur le role du suc pancreatique et de la bile dans la resorption des graisses. — Archiv. Physiol. norm. pathol. 9, 622—631, 1897.
100. **Hedon, E. & J. Ville:** Sur la digestion des graisses apres fistule biliaire et exstirpation du pancreas. — Compt. rend. Soc. Biol. 44, 308—310, 1892.
101. **Hedon, E. & J. Ville:** Sur la digestion et la resorption des graisses apres fistule biliaire et exstirpation du pancreas. — Archiv. Physiol. norm. pathol. 9, 606—621, 1897.
102. **Hejda, B.:** Alimentary hyperlipæmia. — Americ. Journ. Medic. Scienc. 180, 84—90, 1930.
103. **Heller, Ernst:** Hämorrhagische Diathese ohne Ikterus bei vollständiger äusserer Gallenfistel. — Deutsch. Zschr. Chir. 235, 667—673, 1932.
104. **Henriques, V. & C. Hansen:** Zur Frage der Fettresorption. — Ztrbl. Physiol. 14, 313—316, 1900. Cit. e. Hermann: Jahresberichte. Physiol. 9, 206—207, 1901.
105. **Herbst, G.:** Die Unterbindung des Wirsung'schen Ganges an Kaninchen mit Rücksicht auf die Bernard'sche Ansicht über den Zweck des pancreatischen Saftes. — Zschr. ration. Medic. 3, 389—391, 1853.
106. **Herzenberg, H.:** Studien über die Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins (Vigantol) und die Beziehungen der von ihm gesetzten Veränderungen zur Arteriosclerose. — Beiträg. pathol. Anatom. allgem. Pathol. 82, 27—56, 1929.

107. **Hess Thaysen, Th. E.:** Non tropical Sprue. — Monografi, pg. 182, København og London 1932.
108. **Hewlett, A. W.:** The effect of the bile upon the estersplitting action of pancreatic juice. — Johns Hopkins Hosp. Bull. 16, 20—21, 1905.
109. **Hofbauer, L.:** Kann Fett unverseift resorbiert werden? — Archiv. gesamt. Physiol. 81, 263—266, 1900.
110. **Hohlweg, W. & M. Dohrn:** Kolpokeratose, ein Test für Vitamin A. — Zschr. gesamt. exp. Mediz. 71, 762—767, 1930.
111. **Holtz, F. & E. Schreiber:** Einige weitere physiologische Erfahrungen über das bestrahlte Ergosterin und seine Umwandlungsprodukte. — Zschr. physiol. Chem. 191, 1—22, 1930.
112. **Huppert, H.:** Ueber das Schicksal der Gallensäuren im Icterus. — Archiv. Heilk. 5, 236—256, 1864.
113. **Hückel, R. & H. Wenzel:** Ueber sklerotische Organveränderungen insonderheit der Arterien. — Archiv. exp. Pathol. Pharmacol. 141, 292—306, 1929.
114. **Inaba, R.:** Ueber die Fettbestimmungen der faeces und einiger Nahrungsmittel nach der neuen Methode von Kumagava-Suto. — Biochem. Zschr. 8, 348—355, 1908.
115. **Jonge, I. A. de:** L'activation de la lipase pancreatique par des cholates. — Archiv. Néerland 1, 182—197, 1918.
116. **Jung, Fr.:** Effects of ligating bile ducts in rat. — Proc. Societ. exp. Biolog. Medic. 27, 362—364, 1930.
117. **Kalaboukoff & E. Terroine:** Action de la lecithine sur les lipases gastrique et intestinale. — Compt. rend. Soc. Biol. 63, 617—619, 1907.
118. **Kalaboukoff & E. Terroine:** Action de la lecithine sur la lipase pancreatique. — Compt. rend. Soc. Biol. 63, 372—374, 1907.
119. **Kalaboukoff & E. Terroine:** Action de L'ovo-lecithine sur l'amylase, la trypsine et le lab. — Compt. rend. Soc. Biol. 63, 664—666, 1907.
120. **Kastles, J. H. & Loevenhart, A. S.:** Concerning lipase, the fat-splitting enzyme, and the reversibility of its action. — Americ. Chem. Journ. 24, 491—525, 1900.
121. **Kingsbury, F. B.:** The effect of bile and bile salts on the reaction between oleic acid and sodium bicarbonate. — Journ. biol. Chem. 29, 367, 1917.
122. **Klein, J.:** Effects of massive doses of irradiated Ergosterol. — Journ. Americ. med. Assoc. 92, 621—622, 1929.
123. **Korentchewsky, V. G.:** Influence des sels biliaires et de leurs combinaisons avec L'enterokinase sur les ferments du pancreas. — Archiv. Scienc. Biol. Sect. Petersburg, 16, 271—278, 1911.
124. **Krehl, L.:** Ein Beitrag zur Fettresorption. — Archiv. Anat. Physiol. (anat. Abt.) 97—112, 1890.
125. **Kreitmair, H. & U. Hintzelmann:** Ueber sklerotische Organveränderungen insonderheit der Arterien. Versuche mit aktiviertem Ergosterin. — Archiv. exp. Pathol. Pharmacol. 137, 203—214, 1928.

126. **Kreitmair, H. & Th. Moll:** Hypervitaminosis durch grosse Dosen Vitamin D. — Münch. med. Wschr. 75, 637—639, 1928.
127. **Kumagaya, M. & K. Suto:** Ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Fettes und der unverseifbaren Substanzen in tierischem Material nebst der Kritik einiger gebräuchlichen Methoden. — Biochem. Zschr. 8, 212—347, 1908.
128. **Kuniga, S.:** Die klinische Verwertung der Koagulationsbestimmung des Blutes bei Icterus. — Dtsch. Zschr. Chir. 575—591, 1912.
129. **Küttner, S.:** Ueber den Einfluss des Lecithins auf die Wirkung der Verdauungsfermente. — Zschr. physiol. Chem. 50, 472—496, 1906—07.
130. **Küttner:** Ueber Hepatargie, chronischen Cholangios und andere problematische Krankheitsbilder der Gallenwegschirurgie. — Dtsch. med. Wschr. 49, 905—907, 1923.
131. **Kölliker, A. & H. Müller:** Bericht über die während der Sommersemester 1853 und 1854 in der physiologischen Anstalt der Universität Würzburg angestellten Versuche. — Verh. physiol. medic. Gesellsch. Würzburg, 5, 213—236, 1855—56.
132. **Landau, A.:** Experimenteller Beitrag zur Frage der Cholangie. — Dtsch. Archiv klin. Medic. 79, 551—562, 1904.
133. **Laqueur, E.:** Ueber das fettspaltende Ferment im Sekret des »kleinen Magens«. — Hoffm. Beiträg. chem. Physiol. Pathol. 8, 281—284, 1906.
134. **Lenz, O.:** De adipis concoctione. — Diss. Mitau, 1850. Cit. e. Teichmann: Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption. Diss. Breslau, 1891.
135. **Lepehne, G.:** Blutveränderungen bei experimentellem Choledochusverschluss. — Diss. Königsberg, 1911.
136. **Letzerich, L.:** Ueber die Resorption der verdauten Nährstoffe (Eiweisskörper und Fette) im Dünndarm. — Archiv. pathol. Anatom. Physiol. 37, 232—252, 1866.
137. **Levin, Isaac:** Ueber den Einfluss der Galle und des Pankreassaftes auf die Fettresorption im Dünndarm. — Archiv. gesamt. Physiol. 63, 171—191, 1896.
138. **Levine, V. E. & S. A. Gianelli:** The properties of renal lipase. — Journ. biol. Chem. Proc. 46, XXXIV, 1921.
139. **Lindberger, V.:** Ueber die Bedeutung der Galle für die Fäulnisprocesse im Dünndarm. — Maly: Jahresbericht. Tierchemie, 14, 334—336, 1884.
140. **Loevenhart, A. S.:** On the so called coferment of lipase. — Journ. biol. Chem. 2, 391—395, 1906—07.
141. **Loevenhart, A. S. & G. Peirce:** The inhibiting effect of sodium fluoride on the action of lipase. — Journ. biol. Chem. 2, 397—413, 1906—07.
142. **Loevenhart, A. S. & C. G. Souder:** On the effect of bile upon the hydrolysis of esters by pancreatic juice. — Journ. biol. Chem. 2, 415—425, 1906—07.

113. **Loewy, G.:** Derivation totale de la bile hors du tube digestif. — Hypertrophie des parathyreoides. — Osteomalacie. — Presse medic. 89, 1627, 1931.
114. **Lorisch, H.:** Methoden zur Untersuchung der menschlichen faeces. — Abderhalden: Handb. Biol. Arb.method. 4, Teil 6, 1, 266—272, 1926.
115. **Looser:** Ueber Knochenveränderungen bei chronischen Fisteln der grossen Verdauungsdrüsen. — Verh. Dtsch. Pathol. Gesellsch 291, 1907.
116. **Magendie:** Precis elementaire de physiologie, 2, 117—118, Paris 1825.
117. **Magnus, R.:** Die Wirkung synthetischer Gallensäuren auf die pankreatische Fettsplaltung. — Zschr. physiol. Chem. 48, 376—379, 1906.
118. **Malkoff, G.:** Zur Pathologie der Ikterus. — Diss. Sect. Petersburg, 1897. (Russisk). Ref. Maly: Jahresbericht Tierchem. 27, 785—787, 1897.
119. **Maly, R. & F. Enich:** Ueber das Verhalten der Gallensäure zur Eiweiss und Peptonen, und über deren antiseptische Wirkungen. — Sitzbericht. Wiener Academ. 87, III Abt. 10—41, 1883.
120. **Marcet, W.:** On the action of bile upon fats with additional observations on Excretine. — Proc. Royal Soc. London. 9, 306—308, 1859.
121. **Martin, S. & D. Williams:** The influence of bile on the digestion of starch. I. — Proc. Royal Soc. London, 45, 358—362, 1889.
122. **Martin, S. & D. Williams:** A further note on the influence of bile and its constituents on pancreatic digestion. — Proc. Royal Soc. London, 48, 160—165, 1890.
123. **Mason, K. A. & E. T. Ellison:** Vaginal cornification as a criterium of vitamin A deficiency in the rat. — Anatom. Record 58, Suppl. 80, 1934.
124. **Mayo, H.:** On the use of the bile. Experiments with a view of ascertaining the effect of tying the duct. communis choledochus. — London medic. physic. Journ. 56, 340—342, 1826.
125. **Melchior, E.:** Zur Theori der colämischen Blutungen. — Bruns Beitr. klin. Chir. 139, 162—169, 1927.
126. **Medical Research Council:** Vitamins. A survey of present knowledge London 1932.
127. **Mering, I. von & Minkowski, O.:** Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. — Archiv exp. Pathol. Pharmacol. 26, 371—387, 1890.
128. **Minami, D.:** Ueber den Einfluss der Galle auf die Diastase (Amylase). — Biochem. Zschr. 39, 339—354, 1912.
129. **Moore, Th.:** The absence of the liver oil vitamin A from carotene. — Biochem. Journ. 24, 692—695, 1930.
130. **Moore, Th.:** The conversion of carotene to vitamin A in vivo. — Biochem. Journ. 24, 696—702, 1930.
131. **Moore, Th.:** Vitamin A ind carotene. The distribution of vitamin A and carotene in the body of the rat. — Biochem. Journ. 25, 275—286, 1931.
132. **Moore, Th. & C. J. I. Krumholz:** On the relative power various forms

- of proteids in conserving emulsions. — *Journ. Physiol. Proc.* 22, LIV—LVI, 1897—98.
163. **Moore, Th. & W. Parker:** On the functions of the bile as a solvent. — *Proc. Royal Soc. London.* 68, 64—76, 1901.
 164. **Moore, Th. & D. P. Rockwood:** On the mode of absorption of fats. — *Journ. Physiol.* 21, 58—84, 1897.
 165. **Morawitz, P. & R. Bierich:** Ueber Pathogenese der cholämischen Blutungen. — *Archiv exp. Pathol. Pharmacol.* 56, 115—129, 1907.
 166. **Mori, Sh.:** The changes in the paraocular glands which follow the administration of diets low in fat soluble A with notes of the effect of the same diets on the salivary glands, and the mucosa of the larynx and trachea. — *Johns Hopkins Hosp. Bull.* 33—34, 357—359, 1922—23.
 167. **Mori, Sh.:** Primary changes in eyes of rats which result from deficiency of fat soluble A in diet. — *Journ. Americ. Medic. Assoc.* 79, 197—200, 1922.
 168. **Munk, I.:** Ueber die Resorption von Fetten und festen Fettsäuren nach Ausschluss der Galle vom Darmkanal. — *Archiv pathol. Anat. Physiol.* 122, 302—325. 1890.
 169. **Müller, Fr.:** Ueber Fettresorption. — *Sitzungsber. physikal. medic. Gesellsch. Würzburg.* 100—105, 1885.
 170. **Müller, Fr.:** Untersuchungen über Icterus. — *Zschr. klin. Medic.* 12, 45—113, 1887.
 171. **Müller, Fr.:** Ueber den normalen Koth des Fleischfressers. — *Zschr. Biolog.* 20, 327—377, 1884.
 172. **Nauck, Aug.:** Ueber eine neue Eigenschaft der Producte der regressiven Metamorphose der Eiweisskörper. — *Diss. Dorpat* 1886.
 173. **Neilson, N. M. & K. F. Meyer:** The reaction and physiology of the hepatic duct. and cystic bile of various laboratory animals. — *Journ. Infect. Diseases.* 28, 510—541, 1921.
 174. **Neilson, N. M. & K. F. Meyer:** The bacteriostatic and germicidal properties of bile. — *Journ. Infect. Diseases.* 28, 542—547, 1921.
 175. **Nencki, M.:** Ueber die Spaltung der Säureester der Fettreihe und der aromatischen Verbindungen im Organismus und durch das Pankreas. — *Archiv exp. Pathol. Pharmacol.* 20, 367—384, 1886.
 176. **Okada, S.:** On the reaction of bile. — *Journ. Physiol.* 50, 114—118, 1915—16.
 177. **Okada, S. & M. Arai:** The hydrogen ion concentration of the intestinal contents. — *Journ. biol. Chem.* 51, 135—139, 1922.
 178. **Orbeli, L. A. & M. Tetyaëff:** On the properties of the lipase of intestinal juice. — *Archiv Scienc. Biolog. Sect. Petersburg.* 20, 87—112, 1916, cit. e. *Physiol. Abstr.* 2, 1917—18.
 179. **Pavlov, I.:** In Laboratorium gemachte Beobachtungen über die Knochenforschung beim Hunde. — *Verh. Gesellsch. russischer Aerzte, Sect. Petersburg.* 72, 314, 1904.

180. **Pavlov, I.:** Beobachtungen über Knochenerweichung beim Hunde. — Verh. Medic. Gesellsch. Sct. Petersburg, 1905, cit. e. Ztrbl. Pathol. Physiol. Stoffwechsel. 1, 266, 1906.
181. **Pekelharing, C. A.:** Ueber den Einfluss einiger anorganischen Salze auf die Wirkung der Pankreaslipase. — Zschr. physiol. Chem. 81, 355—368, 1912.
182. **Perewoznikoff, A.:** Zur Frage von der Synthese des Fettes. — Ztrbl. Medic. Wissensch. 851—852, 1876.
183. **Petren, Gustav:** Studier öfver de postoperativa cholämiska Blödnin-garna och öfver Blodkoagulationen vid ikterus. — Lunds Univ. Aarskr. N. F. Avd. 2, Bd. 12, Nr. 14, 1916.
184. **Petren, Gustav:** Ueber die postoperativ letalverlaufenden sog. cholämi-schen Blutungen. — Bruns Beitr. klin. Chir. 110, 237—307, 1918.
185. **Petren, Gustav:** Untersuchungen über die Blutgerinnung bei Icterus. — Bruns Beitr. klin. Chir. 120, 501—588, 1920.
186. **Pfannenstiel, W.:** Disk.indl. Münster medic. naturwissenschaftliche Ge-sellschaft. — Mediz. Klinik, pg. 1913, 1927.
187. **Pfannenstiel, W.:** Weitere Beobachtungen über Wirkungen bestrahlten Ergosterin im Tierversuche. — Münchr. med. Wschr. 75, 1113—1114, 1928.
188. **Pflüger, E.:** Ueber die Gesundheitsschädigungen welche durch den Genuss von Pferdefleisch verursacht werden (nebst einem Beitrag über die Resorption der Fette). — Archiv. gesamt. Physiol. 80, 111—138, 1900.
189. **Pflüger, E.:** Der gegenwärtige Zustand der Lehre von der Verdauung und Resorption der Fette und eine Verurteilung der hiermit verknüpften physiologischen Vivisektionen am Menschen. — Archiv. gesamt. Physiol. 82, 303—380, 1900.
190. **Pflüger, E.:** Ueber die Resorption künstlich gefärbter Fette. — Archiv. gesamt. Physiol. 81, 375—380, 1900.
191. **Pflüger, E.:** Fortgesetzte Untersuchungen über die Resorption der künstlich gefärbten Fette. — Archiv gesamt. Physiol. 85, 1—58, 1901.
192. **Pflüger, E.:** Die Resorption der Fette vollzieht sich dadurch, dass sie in wässrige Lösung gebracht werden. — Archiv. gesamt. Physiol. 86, 1—46, 1901.
193. **Pflüger, E.:** Fortgesetzte Untersuchung über die in wasserlöslicher Form sich vollziehende Resorption der Fette. — Archiv. gesamt. Physiol. 88, 299—338, 1902.
194. **Pflüger, E.:** Ueber die Bedeutung der Seifen für die Resorption der Fette. — Archiv. gesamt. Physiol. 88, 431—452, 1902.
195. **Pflüger, E.:** Ueber Kalkseifen als Beweise gegen die in wässriger Lös-ung sich vollziehende Resorption der Fette. — Archiv. gesamt. Physiol. 89, 211—226, 1902.
196. **Pflüger, E.:** Ueber die Verseifung welche durch die Galle vermittelt

- wird und die Bestimmung von Seifen neben Fettsäuren in Gallenmischungen. — *Archiv. gesamt. Physiol.* 90, 1—32, 1902.
197. **Pick, Ernst:** Zur Kenntniss der Leberveränderungen nach Unterbindung des duct. choledochus. — *Zschr. Heilk.* 11, 117—128, 1890.
 198. **Plant, O. H.:** Experiments on the absorption of fat from an isolated loop of small intestine in healthy dogs. — *Americ. Journ. Physiol.* 23, 65—80, 1908—09.
 199. **Platt, B. St. & E. R. Dawson:** Factors influencing the action of pancreatic lipase. — *Bioch. Journ.* 19, 860—874, 1925.
 200. **Poullsson, E.:** Das fettlösliche Vitamin. — *Dtsch. medic. Wschr.* 52, 6—9, 1926.
 201. **Quagliariello, G.:** Einfluss des Natriumglycocholats auf die Trypsinverdauung. — *Biochem. Zschr.* 25, 220—238, 1910.
 202. **Rachford, B. K.:** The influence of bile on the fatsplitting properties of pancreatic juice. — *Journ. Physiol.* 12, 72—94, 1891.
 203. **Rachford, B. K. & Southgate:** Influence of bile on the proteolytic action of pancreatic juice. — *Med. Record.* 878, 1895, og *Ztrbl. Physiol.* 10, 271, 1896.
 204. **Rechlinghausen, F.:** Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. 514—516, Jena 1910.
 205. **Rheinholdt, H.:** Organische Molekuleverbindungen mit Koordinationszentren I. — *Liebigs Annal. Chem.* 451, 256—273, 1927.
 206. **Rochaix, P.:** Le dosage des graisses dans les matières fécales. — *Journ. Physiol. Pathol. general.* 13, 414—420, 1911.
 207. **Roger, H.:** Influence de la bile sur la putrefaction des matières azotées. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 73, 274—276, 1912.
 208. **Roger, H.:** Le rôle antiputride de la bile. — *Annals. l'Institut Pasteur.* 545—550, 1915.
 209. **Rosenberg, S.:** Zur Physiologie der Fettverdauung. — *Archiv. gesamt. Physiol.* 85, 152—170, 1901.
 210. **Rosenberg, S.:** Ueber die Beziehung zwischen Galle und Eiweissverdauung. — *Archiv. Anat. Physiol. (physiol. Abt.)*, 528—532, 1901.
 211. **Rosenheim, O. & I. A. Shaw-Mackenzie:** On pancreatic lipase I. The accelerating action of hæmolytic substances and their inhibition by cholesterin. — *Journ. Physiol.* 40. Proc. VIII. 1910.
 212. **Rosenheim, O. & I. A. Shaw-Mackenzie:** On pancreatic lipase II. The action of serum on pancreatic lipase. — *Journ. Physiol.* 40. Proc. XII. 1910.
 213. **Rosenthal, F.:** Die Pathogenese der verschiedenen Formen des Ikterus beim Menschen. — *Ergebn. Chirurg. Orthop.* 17, 308, 397, 1924.
 214. **Rosenthal, F., H. Licht & E. Melchior:** Weitere Untersuchungen am leberlosen Säugetier. — *Archiv. exp. Pathol. Pharmacol.* 115, 138—179, 1926.
 215. **Röhmman, F.:** Beobachtungen am Hunden mit Gallenfistel. — *Archiv. gesamt. Physiol.* 29, 509—536, 1882.

216. **Samson-Himmelstjerna, J. V.:** Ueber leukämisches Blut. — Diss. Dorpat, 1885.
217. **Schmidt & Schmidt:** The relation of bile to the intestinal absorption of vitamin A in rat. — *Univers. Californ. Public. Physiol.* 7, 211—221, 1931.
218. **Schoenholz, P. & K. F. Meyer:** The influence of the H-ion concentration on the growth of *B. typhosus* in mediums containing bile or bile salts. — *Journ. Infect. Diseas.* 28, 588—603, 1921.
219. **Schultz, W. & W. Scheffer:** Ueber Ikterus, Hämorrhagien und Blutkoagulation. — *Berlin. klin. Wschr.* 789—794, 1921.
220. **Schultzer, Poul:** Lyset og experimentel Rachitis. — *Disp. København* 1927.
221. **Schultzer, Poul:** Om Bestemmelse af A- og D-Vitamin. — *Dansk Tskr. Pharmac.* 5, 177—198, 1931.
222. **Schultzer, Poul:** De rachitiske Forandringer hos Rotteunger under den kurative og præventive D-Vitaminbestemmelse. — *Hosp.tid.* 76, 229—240, 1933.
223. **Schultzer, Poul:** Investigations on the determination of vitamin D by the preventive method. — *Biochem. Journ.* 27, 376—381, 1933.
224. **Schwann, Th.:** Versuche um auszumitteln ob die Galle im Organismus eine für das Leben wesentliche Rolle spielt. — *Müllers Archiv. Anatom. Physiol. Medic.* 127—159, 1844.
225. **Schüpbach, Alb.:** Ueber den Einfluss der Galle auf die Bewegung des Dünndarms. — *Zschr. Biol.* 51, 1—41, 1908.
226. **Schäfer:** Ueber die Fettresorption im Dünndarme. — *Archiv. gesamt. Physiol.* 33, 513—514, 1884.
227. **Schönheimer, R.:** Ueber die Resorptionsbeschleunigung des Cholesterins bei Anwesenheit von Desoxycholsäure. — *Biochem. Zschr.* 147, 258—263, 1924.
228. **Seidel, H.:** Permanente Gallenfistel und Osteoporose beim Menschen. — *Münsch. med. Wschr.* 57, 2034, 1910.
229. **Seifert, E.:** Zur Frage der porotischen Malazie nach Gallenfisteln. — *Bruns Beitr. klin. Chirurg.* 136, 496, 1926.
230. **Seifert, E.:** Ueber die klinische Bedeutung der sog. cholämischen Blutungsneigung. — *Bruns Beitr. klin. Chirurg.* 145, 268, 1928.
231. **Seifert, E.:** Ein Vorschlag zur Behandlung der cholämischen Blutungsneigung. — *Ztrbl. Chirurg.* 56, 66—68, 1928.
232. **Seyderhelm & Tammann, Z.:** Die Bedeutung der Galle für die Blutmauserung. — *Klin. Wschr.* 6, 1177, 1927.
233. **Shermann, H. C. & L. C. Boynton:** Quantitative experiments upon the occurrence and distribution of vitamin A in the body, and the influence of the food. — *Journ. Americ. Chem. Soc.* 47, 1646—1653, 1925.
234. **Sherman, H. C. & L. C. Boynton:** Bodily store of vitamin A. — *Journ. Americ. Chem. Soc.* 47, 1653—1657, 1925.

235. **Sherman, H. C. & S. L. Smith:** The vitamins. — Americ. Chem. Soc. Monograph Series, New York, 1922.
236. **Singer, G. K. & K. Glaessner:** Die Wirkung der Gallensäuren auf die Darmperistaltik. — Kongr. inner. Medic. XXVIII, 407—412, 1911.
237. **Soejima, S.:** Klinische und experimentelle Untersuchungen über die cholämische Blutung (cholæm. hæmorrh. Diathese). — Deutsch. Zschr. Chirurg. 212, 217—231, 1928.
238. **Soroko, N. K.:** Ueber Behandlung der Gallenfisteln bei Undurchgängigkeit des ductus choledochus (Origin. russisk.). — Ref. Ztrbl. Chirurg. 58, 1936, 1931.
239. **Spies, T. D. & E. Glover:** Renal lesions with retention of nitrogenous products by massive doses of irradiated ergosterol. — Americ. Journ. Pathol. 6, 485—498, 1930.
240. **Spina, A.:** Ueber Resorption und Secretion. Leipzig 1882.
241. **Stadelmann, E.:** Der Icterus. — Stuttgart 1891.
242. **Stadelmann, E.:** Ueber den Kreislauf der Galle im Organismus. — Zschr. Biol. 34, 1—64, 1896.
243. **Steiner, J.:** Ueber Emulsionen; ihre Entstehung und ihre Werth für die Resorption der neutral Fette im Dünndarm. — Archiv. Anat. Physiol. 286—312, 1874.
244. **Strecker, A.:** Untersuchung der Ochsegalle. — Annal. Chem. Pharm. 65, 1—37, 1848.
245. **Sure, Barnett:** Storage of fat soluble vitamins for lactation, with some observations on the cod liver oil requirements of nursing young. — Journ. Biol. Chem. 76, 659—671, 1928.
246. **Tammann, Z.:** Zur Technik der Gallenfistel im Tierexperiment. — Ztrbl. Chirurg. 54, 920, 1927.
247. **Tammann, Z.:** Ueber die Beeinflussung der porotische Osteomalazie nach Gallenfistel durch das D-Vitamin. — Bruns Beitr. klin. Chirurg. 142, 83, 1928.
248. **Tannhofer, L.:** Beiträge zur Fettresorption und histologischer Structur der Dünndarmzotten. — Archiv. gesamt. Physiol. 8, 391—443, 1874.
249. **Taylor, A. E.:** On fermentation. — Univers. Calif. Public. Pathol. 1, Nr. 8, 1907.
250. **Teichmann, M.:** Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption. — Diss. Breslau, 1891.
251. **Terroine, E. F.:** Action des sels biliaire sur la lipase pancreatique. I, II, III, IV. — Compt. rend Soc. Biol. 68, 439—441; 518—520; 666—668; 754—755, 1910.
252. **Terroine, E. F.:** Zur Kenntniss der Fettsplattung durch Pankreassaft. I, II. — Biochem. Zschr. 23, 404—462, 1910.
253. **Tiedemann, F. & L. Gmelin:** Die Verdauung nach Versuchen. — Heidelberg und Leipzig 1827.
254. **Tønnesen, Hans:** Nogle Tilfælde af svær Icterus med Blodningstendens behandlet med Oksegalde. — Hosp.tid. 76, 154—161, 1933.

255. **Vadsten, Orla:** Resorptionen af Vitamin A og D ved chronisk experimentel Staseicterus. — Hosp.tid. 77, 63—66, 1934.
256. **Varela, B., I. A. Collazo, J. Moreau & P. Rubino:** Eksperimentelle Arteriosklerose im Verlaufe der Hypervitaminose D bei Kaninchen und Ratten. — Archiv pathol. Anat. Physiol. 274, 270—280, 1930.
257. **Verzar, F.:** The absorption of fats. — Nutrit. Abstr. Rev. 2, 441—450, 1933.
258. **Verzar, F. & A. Kuthy:** Die Verbindung der gepaarten Gallensäuren mit Fettsäuren und ihre Bedeutung für die Fettresorption. — Biochem. Zschr. 210, 265—280; 281—285, 1929.
259. **Verzar, F. & A. Kuthy:** Die Verbindung der gepaarten Gallensäuren mit Fettsäuren. — Biochem. Zschr. 230, 451—457, 1931.
260. **Voit, Carl:** Ueber die Bedeutung der Galle für die Aufnahme der Nahrungsstoffe im Darmkanal. — Beitr. Biol. Jubiläumsschr. f. v. Birschhoff. 104—134, Stuttgart, 1882.
261. **Wahlgren, V.:** Ueber Glycocholeinsäure. — Zschr. Physiol. Chem. 36, 556—567, 1902.
262. **Walzel, P.:** Ueber radiologische Beurteilung postoperativer Gallen fisteln. — Bruns Beitr. klin. Chirurg. 139, 155—161, 1927.
263. **Watney, H.:** The minute anatomy of the alimentary canal. — Philosoph. Transact. Royal Soc. London. 166, 451—488, 1876.
264. **Wenzel, H.:** Ueber sklerotische Organveränderungen insonderheit der Arterien. — Ueber experimentelle Gefässveränderungen beim Kaninchen durch bestrahltes Ergosterin. — Archiv exp. Pathol. Pharmacol. 137, 215—249, 1928.
265. **Westphalen, H.:** Ein Fall von Gallen fistel. — Dtsch. Archiv klin. Medic. 11, 588—604, 1873.
266. **Wieland, H. & H. Sorge:** Zur Kenntnis der Choleinsäure. — Zschr. physiol. Chem. 97, 1—27, 1916.
267. **Wiemer, Otto:** Ueber den Mechanismus der Fettresorption. — Archiv gesamt. Physiol. 33, 515—537, 1884.
268. **Will, A.:** Vorläufige Mitteilung über Fettresorption. — Archiv gesamt. Physiol. 20, 255—262, 1879.
269. **Willstätter, R., E. Waldschmidt-Leitz & F. Memmen:** Bestimmung der pankreatischen Fettsplaltung. — Zschr. Physiol. Chem. 125, 93—131, 1923.
270. **Willstätter, R. & E. Waldschmidt-Leitz:** Ueber Pankreaslipase. — Zschr. Physiol. Chem. 125, 132—198, 1923.
271. **Willstätter, R. & F. Memmen:** Ueber die Wirkung der Pankreaslipase auf verschiedene Substrate. — Zschr. Physiol. Chem. 133, 229—246, 1924.
272. **Willstätter, R. & F. Memmen:** Vergleich von Magenlipase mit Pankreaslipase. — Zschr. physiol. Chem. 133, 247—259, 1924.
273. **Willstätter, R. & F. Memmen:** Vergleich von Leberesterase mit Pankreaslipase. Ueber die stereochemische Spezifität der Lipasen. — Zschr. physiol. Chem. 138, 216—253, 1924.

274. **Wishart, G. M.:** The existence in the bile of an inhibitor for hepatic esterase and its nature. — *Biochem. Journ.* 14, 406—417, 1920.
 275. **Wistinghausen, C. A.:** Experimenta quaedam endosmotica de bilis in absorptione adipum neutralium partibus. — *Diss. inaug. Dorpati Livon*, 1851, oversat af Steiner: *Archiv Anat. Physiol. Medic. (physiol. Abt.)* 137—139, 1873.
 276. **Wittich:** Zur Physiologie der menschlichen Galle. — *Archiv gesamt. Physiol.* 6, 181—184, 1872.
 277. **Wohlgemuth, J.:** Zur Frage der Aktivierung des tryptischen Fermentes im menschlichen Körper. — *Biochem. Zschr.* 2, 264—270, 1907.
 278. **Wohlgemuth, J.:** Ueber den Einfluss der Galle auf die Diastase. — *Biochem. Zschr.* 21, 447—459, 1909.
 279. **Wohlgemuth, J.:** Untersuchungen über den Pankreassaft des Menschen. — *Biochem. Zschr.* 39, 302—323, 1912.
 280. **Wolbach, S. B. & P. Howe:** Tissue changes following deprivation of fat soluble A vitamin. — *Journ. exp. Medic.* 42, 753—777, 1925.
 281. **Zawarykin, Th.:** Einige die Fettresorption im Dünndarme betreffende Bemerkungen. — *Archiv gesamt. Physiolog.* 35, 145—157, 1885.
 282. **Zuntz, H. & Ussow:** Ueber die Einwirkung der Galle auf die Verdauungsvorgänge. — *Archiv Anatom. Physiol. (physiol. Abt.)* 380—382, 1900.
-



KROHNS BOGTRYK KERI
HARALD JENSENS BOGTRYKKERI